Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON
L. TELEKY UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON
M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID
H. ENGEL-LANGEN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK
L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · A. GRUT-KOPENHAGEN
ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-LUDWIGSHAFEN · B. KESIČ-ZAGREB
A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER
F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON
E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY
T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER
HAMM

E. HOLSTEIN
BERLIN

E. LEDERER
MÜNCHEN

L. TELEKY
NEW YORK

H. ZANGGER
ZÜRICH

15. BAND. 2. HEFT

MIT 44 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 23. NOVEMBER 1956)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1956

Arch.
Gewerbepath.

Preis DM 23.60

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Knappenstraße 15
oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Lichtenberg, Kielblockstraße 2*
oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9*
oder *Dr. Ludwig Teleky, 96 Wadsworth Terrace, New York 40, N.Y., USA.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

SPRINGER-VERLAG

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

15. Band **Inhaltsverzeichnis** **2. Heft**

Einbrodt, H.-J., und G. Worth, Staubanalysen im Sputum von Nichtbergleuten und Bergarbeitern mit und ohne Silikose. Mit 3 Textabbildungen 119

Florange, W., Untersuchung über den Einfluß der Hyaluronidase auf die experimentelle Rattensilikose 127

Horváth, M., und C. Michalová, Veränderungen des EEG bei experimenteller Exposition in Schwefelkohlenstoff im Lichte der Lehre Wedenskys von der Parabiose. Mit 5 Textabbildungen 131

Gärtner, H., und W. Rotter, Untersuchungen an einem Fall von Silikose mit sehr kurzer Exposition und besonders chronischem Verlauf. Mit 4 Textabbildungen 137

Savilahti, M., Mehr als 100 Vergiftungsfälle durch Benzol in einer Schuhfabrik. Beobachtungen über hämatologische Symptome und Krankheitsverlauf während eines Jahres. Mit 4 Textabbildungen 147

Siehoff, F., und H. Antweiler, Zur Frage der biologischen Wirksamkeit von Poly-Kieselsäuren unterschiedlichen Polymerisationsgrades. Untersuchungen zur Silikosepathogenese. Mit 1 Textabbildung 158

Wende, E., Pneumokoniose bei Baryt- und Lithoponearbeitern. Mit 6 Textabbildungen 171

Franke, E., und K. D. Lundgren, Gewerbehygienische Kontrolle bei Herstellung von Alkylquecksilberverbindungen. Mit 18 Textabbildungen . . 186

Massmann, W., und K. Pilgrim, Das Verhalten des Lungengewebes nach intratrachealer Injektion von Mangan-IV-Oxyd und Chrom-III-Oxyd. Mit 3 Textabbildungen 203

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 119—126 (1956)

Aus der Medizinischen Forschungsanstalt (Biochemische Abteilung) der Max-Planck-Gesellschaft, Göttingen (Direktor: Prof. Dr. K. Thomas) und der Inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien, Moers a. Rh. (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. G. Worth)

Staubanalysen im Sputum von Nichtbergleuten und Bergarbeitern mit und ohne Silikose

Von

H.-J. Einbrodt, Göttingen, und **G. Worth**, Moers

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 23. Mai 1956)

Der Nachweis von Mineralteilchen im Sputum bei Silikoseerkrankten ist schon mehrfach erbracht und diskutiert worden. Als eine der ersten Autoren veraschten Policard, Magnin und Martin (1930) Sputa von Silikosekranken bei 120° C. Aus ihren mikroskopisch-chemischen Untersuchungen am Ascherückstand leiteten sie unter anderem ab, daß die einmal in der Lunge eingeschlossenen Staubpartikel dort auch liegenbleiben und daß der Aschegehalt des Sputums mit der Staubexpositionszeit ansteigt.

Burke (1935) fand polarisationsmikroskopisch im Sputum staubgefährdeter Personen, wenn sie schon monate- oder jahrelang aus den Staubbetrieben ausgeschieden waren, viele doppelbrechende Teilchen. Bei Personen, die nicht dem Staub ausgesetzt waren, beobachtete er dagegen keine oder nur ganz wenige doppelbrechende Partikel. Allein aus der Anwesenheit dieser doppelbrechenden Teilchen im Sputum glaubt er bei den früher staubexponierten und nicht mehr arbeitenden Personen die Diagnose „Silikose" stellen zu können.

Auch Civin, Schreier, Martello und Hardy (1939) fanden bei Silikosekranken noch jahrelang nach dem Verlassen der staubhaltigen Arbeitsstätte im Sputum einen hohen Mineralanteil, d. h. einen säureunlöslichen Mineralrückstand. So ermittelten sie in 100 cm³ Sputum bei Silikosekranken 2,5—20 mg säureunlösliche Rückstände, während nicht an Silikose Leidende nur 0,2—2,5 mg/100 cm³ aufwiesen.

Weitere Angaben über den Mineralgehalt im Sputum finden sich bei Ingelman-Sundberg (1938), bei Lecloux (1932), bei Burke und Kerr (1938), sowie bei Meyer und Solomon (1951). Letztere untersuchten Sputumrückstände nach Königswasserbehandlung röntgenkristallographisch. Dabei sahen sie bei vier an schwerer Silikose Erkrankten immer typische Quarzlinien, während unter 3 Arbeitern mit leichter Silikose nur einer einen positiven Befund zeigte. In 10 Kontrollsputen von Nichtsilikosekranken konnten sie in der röntgenographischen Analyse in keinem Fall Quarz nachweisen.

Auch wir haben vor einigen Jahren versucht (1952), Sputen auf ihren Mineralgehalt zu untersuchen. Da die eingesetzten Sputummengen (bis zu 40 ml) sehr klein waren, erwiesen sich auch die erhaltenen Staubmengen als zu gering, um noch gewogen werden zu können. Insgesamt wurden 18 Sputen eingesetzt, von denen 5 überhaupt keinen Staub lieferten. Diese 5 „staubfreien" Sputen stammten von Personen ohne Staublungenveränderungen. Bei den restlichen 13 Fällen reichten die Staubmengen nur in 10 Fällen für eine mikroskopische Analyse (s. Tabelle 1).

Tabelle 1

Nr.	Alter	Untertagealter	Invalidisiert	Diagnose	Sputum ml	Mikroskopische Analyse: Quarz T-%	Mikroskopische Analyse: Kaolin, Serizit und Muskovit T-%
1	69	44	seit 5 Jahren	Schwere Silikose	40	17,5	10,5
2	69	44	seit 5 Jahren	Schwere Silikose	35	wenig	nicht bestimmt
3	53	28	2 Monate	Schwere Silikose	15	12,0	3,3
4	51	35	—	Bronchitis	20	zu wenig Material	
	71	15	ja	Pneumonie	20	gering	nicht bestimmt
6	29	6	—	Pneumonie	10	28,7	1,3
7	50	29	—	Bronchitis	45	24,0	16,8
8	50	29	—	Bronchitis	30	12,6	12,1
9	53	14	ja	Bronchitis	20	zu wenig Material	
10	51	24	—	Gastritis	5	17,6	5,2
11	51	24	—	Gastritis	40	19,8	3,0
12	50	Kraftfahrer		Tbc und Carc.	20	zu wenig Material	
13	85	Hütten-Ing. i. R.		Leukämie	10	17,4	3,6

Im einzelnen behandelten wir damals die Sputen wie folgt:

Die Sputen wurden im Rundkolben mit Aceton versetzt. Dann wurden sie auf dem kochenden Wasserbad verlustlos eingedampft (etwa 15—20 Std), also Wasser und Aceton verjagt. Der trockene Rückstand wurde mit frisch destilliertem Formamid auf dem Wasserbad zerkocht (etwa 25 Std). Dabei blieb fast immer ein größerer Teil ungelöst, der sich unter dem Mikroskop als flockige Zusammenballungen darstellte und teilweise auch Staubkörnchen einschloß. Aber auch Kristalle waren teils mit ihnen, teils frei zu sehen. Daher wurde zentrifugiert und das Sediment etwa 20 Std mit 100%iger Ameisensäure weiter aufgeschlossen. Die Flocken verschwanden nicht vollständig, auch nicht nach 24stündigem Erhitzen mit Ameisensäure bei 145° C am Rückflußkühler. Es wurde wieder abzentrifugiert; das Sediment löste sich kaum in Äthanol, wohl aber zu einem großen Teil in 80%iger alkoholischer 1/n HCl. Wahrscheinlich hat es sich um Seifen oder tertiäre Phosphate gehandelt, die mit HCl in alkohollösliche Fettsäuren und in Phosphorsäure umgewandelt wurden. Das jetzt noch ungelöste organische Material wurde abzentrifugiert, zunächst mit äthanolischer Salzsäure, dann mit Äther nachgewaschen, im Vakuum getrocknet und auf dem Objektträger in eine Immersionsflüssigkeit mit $n_D = 1{,}553$ eingebettet. Die Quarzbestimmung im Phasenkontrastmikroskop erfolgte entsprechend unseren Ausführungen in den Beiträgen zur Silikoseforschung, Heft 36 (Einbrodt 1955).

Aus den Ergebnissen in Tabelle 1 lassen sich hinsichtlich einer Staubexposition, ihrer Dauer und des Schweregrades einer Silikose keine wesentlichen Unterschiede herauslesen.

Inzwischen ist die Aufschlußmethode mit Formamid von THOMAS und STEGEMANN (1954) weiter ausgebaut und verbessert worden. Wir haben daher neuerdings noch einmal Sputumaufschlüsse bei 26 Arbeitern aus verschiedenen Berufszweigen und bei Silikosekranken verschiedener Schweregrade untersucht.

Gang der Untersuchungen

Die Sputummengen von 48 und mehr Stunden wurden im Rundkölbchen auf dem Wasserbad eingedampft, die Trockengewichte bestimmt und danach mit 20—30 ml destilliertem Formamid 30—60 Std in der Pilzheizhaube bei 137° C gehalten. Der Rückstand wurde abzentrifugiert, mit Formamid, Wasser, Methanol, Aceton, Chloroform-Hexan (2:3) und Hexan in der Zentrifuge ausgewaschen und bei 50° C im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das Trockengewicht Staub haben wir auf die Trockensubstanz Sputum bezogen. Der so gewonnene, trockene Staub wurde colorimetrisch auf Gesamt-SiO_2, phasenkontrastmikroskopisch auf Quarz (EINBRODT 1955) und teilweise auch qualitativ röntgenkristallographisch untersucht.

Ergebnisse

Als erstes untersuchten wir die Sputen von *8 Nichtbergleuten* ohne Silikose, die im linksrheinischen Kohlenrevier ansässig waren.

Abgesehen von Fall Nr. 7 betragen die Staubmengen zwischen 0,5 und 9,6% des Trockengewichts des Sputums. Die Werte der Gesamtkieselsäure bewegen sich zwischen 0,8 und 11,4%. Im Falle Nr. 7 handelt es sich um Silikate, die unter $n_D = 1{,}553$ liegen, von uns aber nicht näher bestimmt wurden. Der mikroskopische Quarz-

Tabelle 2. *Nichtbergleute*

Nr.	Alter	Beruf	Diagnose	Trockengewicht Sputum g	Isolierter Staub mg = %	Farbe	Gesamt-SiO_2 %	Quarz T-%	Röntgenanalyse
1	81	Bauarbeiter	Bronchitis	1,901	41,9 = 2,2	schwarz	0,8	9,0	—
2	18	Lehrling	Bronchektasen	0,560	14,1 = 2,7	braun	3,3	3,0	K, Qu, Ta, Mu, Ap
3	55	Hüttenarbeiter	Bronchitis	0,560	9,7 = 1,7	weiß	2,9	17,0	—
4	69	Rentner	Asthma bronchiale	1,476	7,0 = 0,5	schwarz	4,2	2,8	—
5	74	Rentner	Arthrosis	0,685	66,0 = 9,6	braun-schwarz	0,9	2,0	Ill, Qu, Mu (±)
6	50	Köchin	Asthma bronchiale	0,704	4,5 = 0,6	schwarz	11,4	10,0	—
7	64	Hausfrau	Asthma bronchiale	0,830	123,5 = 14,9	schwarz	46,0	2,7	—
8	51	Krankenschwester	Lungenemphysem	3,370	119,7 = 3,5	rotbraun	1,45	4,0	—

Erklärung der Abkürzungen der Röntgenanalyse: K = Kohle, Qu = Quarz, Mu = Muskovit, HyMu = Hydromuskovit, Ap = Apatit, Ta = Talk, Ill = Illit, Ka = Kaolinit

anteil in Teil(T-)% bei den Nichtbergleuten schwankt zwischen 2 und 17. Abb. 1 zeigt die Mineralteilchen im Sputum eines 19jährigen Lehrlings, der keiner Staubexposition ausgesetzt war (Nr. 2).

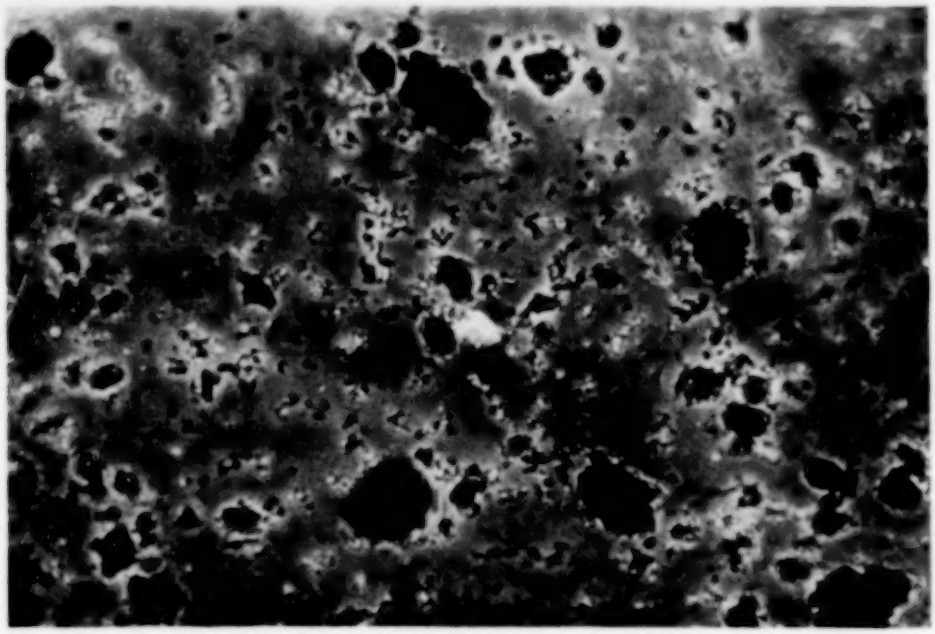


Abb. 1. Sputum eines 19jährigen Lehrlings ohne Staubexposition (Nr. 2). In der Mitte des Bildes ein hell erscheinendes Quarzkriställchen. Phasenkontrastaufnahme auf Agfacolor K. Obj. Zeiss Ph 2; Ok. Photo 9; nachvergrößert 2,9fach

In Tabelle 3 sind die Untersuchungsergebnisse der Sputen von *5 Bergleuten ohne Silikose* zusammengestellt. Alle 5 Personen sind noch im Bergbau tätig, sie befanden sich bei der Abgabe des Sputums jedoch schon länger als 8 Tage in stationärer Behandlung.

Tabelle 3. *Bergleute ohne Silikose*

Nr.	Alter	Untertagealter	Diagnose	Trockengewicht Sputum g	Isolierter Staub mg = %	Isolierter Staub Farbe	Gesamt-SiO_2 %	Quarz T-%	Röntgenanalyse
9	52	33	Bronchitis	0,916	90,6 = 9,9	schwarz	1,17	10,5	viel HyMu
10	42	15	Pneumonie	0,597	9,7 = 1,6	grau	1,9	15,3	Qu, Mu
11	43	5	Ischias	0,267	4,9 = 1,8	schwarz	1,97	7,0	—
12	58	16	Tuberkulose	2,067	33,0 = 1,6	weiß	0,71	3—5	—
13	59	26	Bronchitis	0,986	17,0 = 1,7	weiß	0,78	1,0	—

In allen Fällen ließ sich mikroskopisch Quarz nachweisen, und zwar zwischen 1 und 15% aller Teilchen. Die Staubmengen liegen zwischen 1,5—10% des Trockengewichtssputum. Als Beispiel sei auf Abb. 2 verwiesen. Es handelt sich um die Mineralteilchen im Sputum eines 42-jährigen Bergmannes ohne Silikose, der 15 Jahre unter Tage beschäftigt war (Nr. 10).

Nachdem wir in Sputen von Nichtbergleuten und Bergleuten ohne Silikose in allen Fällen (13) mikroskopisch Quarz und chemisch Gesamtkieselsäure sicherstellen konnten, wurde der Auswurf von weiteren *13 Bergleuten mit schwerer Silikose* untersucht. Vier von diesen Staub-

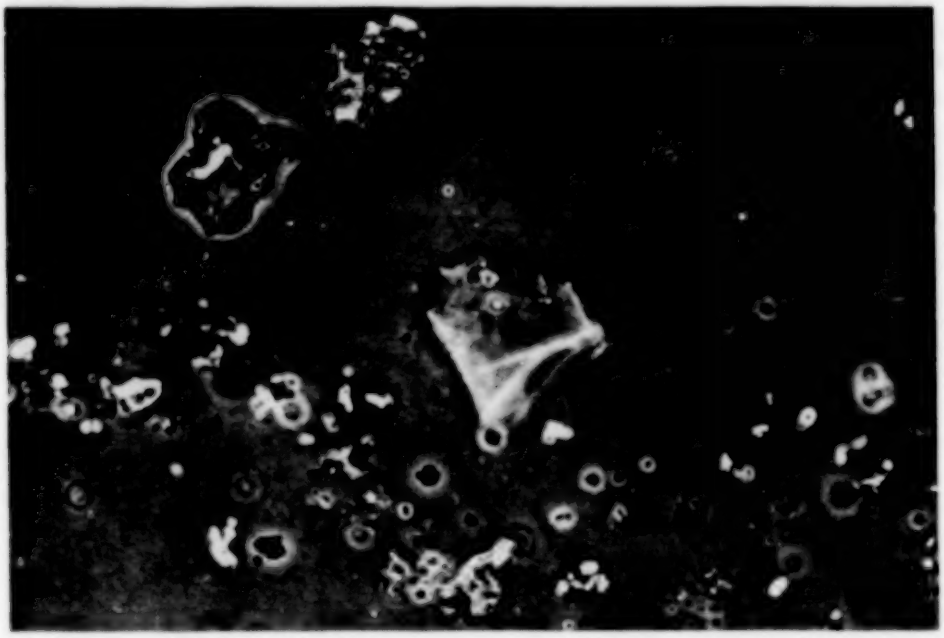


Abb. 2. Sputum eines 42jährigen Bergmannes ohne Silikose, der 15 Jahre unter Tage beschäftigt war (Nr. 10). In der Mitte des Bildes großer, scharfkantiger Quarzkristall. Phasenkontrastaufnahme auf Agfakolor K. Obj. Zeiss Ph 2; Ok. Photo 9; nachvergrößert 2,9fach

lungenerkrankten hatten gleichzeitig eine aktive Tuberkulose. Wir haben sie deshalb herausgenommen und gesondert gegenübergestellt.

Abgesehen von Fall Nr. 16 ergab die chemische Analyse bei den Bergleuten mit schwerer Silikose ohne Tuberkulose 0—2% Gesamt-

Tabelle 4. *Bergleute mit schwerer Silikose*

Nr.	Alter	Untertagealter	Aus dem Bergbau abgekehrt seit Jahren	Trockengewicht Sputum g	Isolierter Staub mg = %	Farbe	Gesamt-SiO_2 %	Quarz T-%	Röntgenanalyse
14	61	28	4	0,830	41,7 = 5,0	schwarz	1,35	3,0	K, Qu, Mu
15	67	38	5	1,950	81,7 = 4,2	schwarz	0,8	9,2	K, Qu, Ta, HyMu, Ka
16	58	36	5	3,075	43,6 = 1,4	graubraun	15,4	26,5	K, Qu, Mu
17	61	32	11	1,056	277,0 = 26,2	schwarz	0,0	8,0	—
18	57	11	29	0,492	5,0 = 1,0	braunschwarz	2,03	9,0	—
19	52	28	11	2,396	8,0 = 0,3	weiß	1,24	2,5	—
20	66	26	23	1,028	12,8 = 1,3	schwarz	0,71	9,0	—
21	52	28	11	1,639	100,1 = 6,1	schwarz	0,0	0,0	—
22	57	22	3	3,627	18,0 = 0,5	grau	1,22	5,0	—

SiO_2, also im Durchschnitt weniger als bei den nicht im Bergbau beschäftigten Personen. In 2 Fällen war überhaupt keine Kieselsäure nachzuweisen. Die Werte der mikroskopischen Quarzanalyse schwanken zwischen 0 und 9% aller Teilchen, bleiben also alle unter 10 T-% (vgl. Abb. 3), ähnlich wie bei Nichtbergleuten. Bei dem unter Nr. 16 aufgeführten Patienten handelt es sich um eine sehr schwere Silikose, die mit erheblicher Atemnot stationär zur Aufnahme kam. Die Sputum-

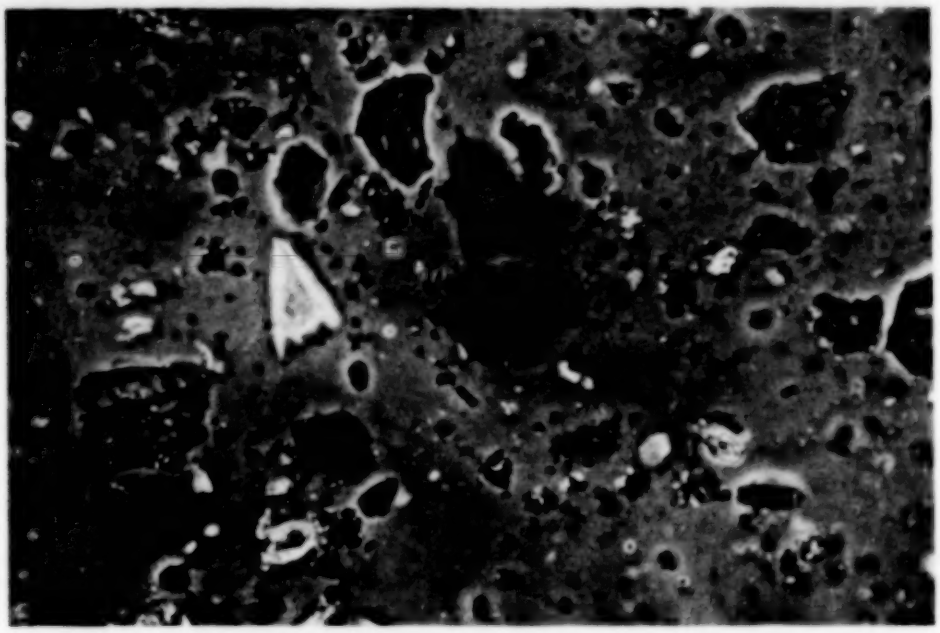


Abb. 3. Sputum eines 58jährigen Bergarbeiters mit schwerer Silikose, der 36 Jahre unter Tage war und seit 5 Jahren invalidisiert ist (Nr. 16). Auf der Abbildung sind mehrere Quarzpartikel zu sehen. Phasenkontrastaufnahme auf Agfakolor K. Obj. Zeiss Ph 2: Ok. Photo 9; nachvergrößert 2,9fach

menge stammte von 4—5 Tagen. Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhange die Untersuchungsergebnisse an einem ebenfalls mit schwerer Atemnot erkrankten Silikosekranken vor und nach Sauerstoffbehandlung. Die Werte der beiden Proben seien unter Nr. 19 (vor der Behandlung) und Nr. 21 (4 Wochen später, nachdem eine wesentliche Besserung erzielt worden war) noch einmal gegenübergestellt:

Trockengew. Sputum g	Staubgewicht mg = %	Gesamt-SiO_2 (chemisch) %	Quarz T-%	Kohle T-%	Farbe
		Nr. 19 (vor O_2-Behandlung):			
2,4	8,0 = 0,3	1,24	2,5	5	weiß
		Nr. 21 (nach O_2-Behandlung):			
1,6	100,1 = 6,1	0,0	0,0	90	schwarz

Nach der O_2-Beatmung wurde also bedeutend mehr kohlenreicher Staub ausgehustet als unter der akuten Atemnot, während Kieselsäure nicht mehr nachweisbar war. Inwieweit diese Einzelbeobachtung zu allgemeinen Schlußfolgerungen berechtigt, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen können wir die Anschauung von Burke (1935), wonach die Anwesenheit zahlreicher doppelbrechender Teilchen im Sputum die Diagnose „Silikose" erlaubt, nicht bestätigen. Sowohl bei staubexponierten Bergarbeitern ohne Silikose als auch bei invalidisierten Bergleuten mit schwerer Silikose zeigten sich gegenüber Beschäftigten aus anderen Berufszweigen hinsichtlich des Gesamt-Kieselsäuregehaltes und der kristallinen Kieselsäure keine verwertbaren Unterschiede.

Bei den Erkrankten mit Silikose und gleichzeitiger aktiver Tuberkulose liegen die Verhältnisse etwas anders. Die Teilchenzahl des Quarzes schwankt zwischen 5,5 und 33%. Es sind hierbei Einschmelzungen und Kavernen zu berücksichtigen, so daß von einem einigermaßen einheitlichen Ausgangsmaterial kaum gesprochen werden kann. Wir haben diese Fälle deshalb aus der Diskussion herausgenommen und beschränken uns auf die Mitteilung der Befunde (Tabelle 5).

Tabelle 5. *Bergleute mit Silikose und aktiver Tuberkulose*

Nr.	Alter	Untertagealter	Aus dem Bergbau Jahre	Trockengewicht Sputum g	Isolierter Staub mg = %	Farbe	Gesamt-SiO_2 %	Quarz T-%
23	58	11	5	1,532	67,7 = 4,16	schwarz	0,79	5,5
24	56	26	5	0,272	1,0 = 0,37	grau	—	33,0
25	50	22	1	0,475	7,7 = 1,62	grau	8,63	8,0
26	71	24	einige	—	15,4	braungrau	9,40	5,7

Die Korngrößenverteilungen der Stäube sind bei allen Sputen ähnlich. Tabelle 6 gibt die Mittelwerte der einzelnen Korngrößenklassen wieder.

Tabelle 6. *Mittelwerte der Korngrößen*

Korngröße μ	Nichtbergleute Anteil in %	Bergleute ohne Silikose Anteil in %	Bergleute mit Silikose Anteil in %	Bergleute mit Silikose und Tuberkulose Anteil in %
> 10,0	5,7	1,3	2,6	3,2
10,0—6,6	6,8	6,7	7,9	9,0
6,6—4,9	3,9	5,3	5,9	7,0
4,9—4,1	8,5	7,0	7,8	10,9
4,1—3,3	14,6	13,7	14,8	16,3
3,3—1,6	17,8	23,2	19,4	20,5
1,6—0,8 und kleiner	42,7	42,8	41,6	33,1

Zusammenfassung

Bei der chemischen, mikroskopischen und teilweise auch röntgenkristallographischen Untersuchung von insgesamt 44 Sputen — es handelt sich um 15 Nichtbergleute, 13 Bergarbeiter ohne Silikose und 16 Bergleute mit verschiedenen Silikosegraden —, die mit Foramid aufgeschlossen wurden, ergaben sich hinsichtlich des Gesamtkieselsäuregehaltes, der kristallinen Kieselsäure und der Korngrößenverteilung keine signifikanten Unterschiede. Irgendwelche Rückschlüsse auf das Vorliegen oder den Grad einer Silikose sind nach diesen Ergebnissen nicht möglich, so daß der Sputumuntersuchung bei quarzstaubexponierten und silikoseerkrankten Personen *im allgemeinen keine* diagnostische Bedeutung zukommt. Dies gilt jedoch nicht für an Silikose und Silikotuberkulose Erkrankte mit einschmelzenden Lungenprozessen, bei denen bisweilen allein schon die spontane massenhafte Expektoration von kohlenreichem Sputum auf die Diagnose hindeutet. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß auch der ausgewählte Personenkreis aus nichtstaubgefährdeten Industriezweigen aus dem Ruhrgebiet stammt und daher gleichfalls einer gewissen Staubexposition unterliegt. Bei Bewohnern industriearmer Gegenden könnten die Verhältnisse anders sein.

Die Untersuchungen wurden mit dankenswerter Unterstützung der Bergbau-Berufsgenossenschaft Bochum durchgeführt. Wir danken Fräulein M. Bublitz (Moers) und Herrn H. Schoeneck (Göttingen) für die experimentelle Mitarbeit und Herrn Dipl.-Phys. K. F. Seifert vom Mineralogischen Institut Münster für die Ausführung der Röntgenanalysen.

Literatur

Burke, H. E.: The detection of mineral particles in the sputum in silicosis. J. Industr. Hyg. **17**, 27—29 (1935). — Burke, H. E., and P. F. Kerr: The detection of minerals particles in sputum and ash of the lungs of silicosis. J. Industr. Hyg. **20**, 535—555 (1938). — Civin, H., J. A. Schreier, G. Martello and J. D. Hardy: Determination of acid insoluble matter in the sputa of silicotics. J. Industr. Hyg. **21**, 1—4 (1939). — Einbrodt, H. J.: Zur mikroskopischen Identifizierung von Quarz im Lungenstaub. Beitr. Silikoseforsch., Bochum **1955**, H. 36, 2—18. — Ingelmann-Sundberg, A.: Sputum vid silikos. Nord. med. Tskr. **16**, 1619—1626 (1938). — Lecloux, J.: Recherches sur l'anthracose pulmonaire, I. u. II. Bull. Histol. appl. **9**, 209—212, 247—252 (1932). — Meyer, F., and S. Solomon: X-ray diffraction study of sputum in silicosis. Am. Arch. Industr. Hyg. **4**, 443—445 (1951). — Policard, A., A. Magnin et E. Martin: Recherches sur la silicose pulmonaire; étude microscopique et chemique de l'expectoration chez les sujets soupçonnées de silicose pulmonaire. Presse méd. **1930**, 875—877. — Thomas, K., u. H. Stegemann: Darstellung der Fremdstäube aus Lungen und ihre Eigenschaften. Beitr. Silikoseforsch., Bochum **1954**, H. 18, 1—30.

H. J. Einbrodt, Göttingen, Max-Planck-Gesellschaft (Biochem. Abt.)
Priv.-Doz. Dr. med. G. Worth, Moers/Rh., Krankenhaus Bethanien.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 127—130 (1956)

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes
(Direktor: Prof. Dr. W. Rotter)

Untersuchung über den Einfluß der Hyaluronidase auf die experimentelle Rattensilikose

Von

Walter Florange, Homburg (Saar)

Das Schrifttum über Untersuchungen, die sich mit der Wirkungsweise der Hyaluronidase (Hy) beschäftigen, ist derart umfangreich geworden, daß ein näheres Eingehen auf ihren Wirkungsmechanismus sich erübrigt.

An den Ergebnissen der Untersuchungen über den Spreading-Effekt ist, besonders nach seiner klinischen Anwendung, wohl nicht mehr zu zweifeln. Doch bedarf die Annahme einer ähnlichen Wirkung bei intravenöser Verabreichung der Hy einer gewissen Zurückhaltung. Hartmann und Barg, Harris, Menkin u. a. untersuchten die Wirkung intravenös gegebener Hy an Ratten und stellten fest, daß es, wohl durch Lockerung der Gefäßwände, zu einem Albuminaustritt aus den Gefäßen kommt, was in ihren Versuchen zu Veränderungen an Herzklappen und Gelenksynovia führte. Diese glichen den beim Menschen bekannten rheumatischen Prozessen außerordentlich. Hartmann kontrollierte Serumeiweißwerte und kolloidosmotischen Druck, wobei er eine Vermehrung des Serumalbumins und eine Erhöhung des osmotischen Druckes nachweisen konnte. Wolzogen sah eine günstige Beeinflussung der experimentellen Oxalurie beim Menschen durch intravenöse Hy-Gaben, wobei es sich offenbar im wesentlichen um eine Zustandsänderung der Schutzkolloide des Harnes gehandelt hat, auf deren Existenz und Beeinflußbarkeit Butt und Hauser hingewiesen haben. Letztere konnten zeigen, daß eine permeabilitätssteigernde Wirkung am Gefäßsystem auch bei parenteral verabreichter Hy zu beobachten ist und ein Austritt von Albumin schon kurze Zeit nach der Injektion aus den Gefäßen in das Gewebe erfolgt.

Diese Untersuchungsergebnisse führten uns zur Annahme, daß es durch intravenös verabreichte Hy und dem damit verbundenen Albuminaustritt aus der Blutbahn des Lungengewebes zu einer qualitativen oder quantitativen Beeinflussung der experimentellen Silikose bei den Versuchstieren kommen könnte.

Zur Verfügung standen 50 Ratten von 220—250 g Gewicht. Die ausschließlich männlichen Tiere wurden in 2 Gruppen von je 25 unterteilt. Alle erhielten nach der Kingschen Methode je 150 mg Quarzpulver in physiologischer Kochsalzlösung in die Lungen appliziert. Die Korngröße des Quarzes, der frisch gemahlen wurde,

schwankte zwischen 1 und 3 μ. Die eine Gruppe der Tiere wurde als Kontrolle keiner weiteren Behandlung unterzogen. Den Tieren der anderen Gruppe wurde im Abstand von 5 Tagen je 150 E Hy intravenös verabreicht. Die Ernährung beider Tiergruppen war gleich und gleichbleibend. Eine Anzahl der Tiere ging durch Infektionen während der Versuchsdauer zugrunde. Verwertbar blieben von den Kontrollen 10, von den mit Hy behandelten Tieren 18. Im Abstand von 4 Wochen wurden Tiere der Kontrolle und der Hy-Gruppe dekapitiert. Bei einzelnen wurde eine Vitalfixierung vorgenommen. Die Zeitpunkte der Tötungen und die jeweils zu diesem Zeitpunkt verabreichten Hy-Mengen sind in nebenstehendem Schema zu ersehen.

Tötung nach Wochen	Quarz-Kontrolltiere	Quarz + Hy (150 E in 5tägigem Abstand)	Hyaluronidase-Gesamtmenge bei Tötung
4	1	H 1	900 E
8	2	H 2	1800
12	3	H 3	2700
16	4	H 4	3600
20	5	H 5	4500
24	6	H 6 H 7	5400
28	7	H 8 H 9	6300
32	8	H 10 H 11 H 12	7200
36	9	H 13 H 14 H 15	8000
40	10	H 16 H 17 H 18	9000

Es wurden die Lungen, das Herz und die parenchymatösen Organe in Formol fixiert und in üblicher Weise weiterbehandelt. Als Färbungen wurden Hämalaun-Eosin, blaue Elastica-van Gieson, Azan und die Gomori-Methode angewandt.

Ergebnis. Die nach 4 Wochen getöteten Tiere zeigten histologisch unterschiedlich umfangreiche, locker gefügte Staubgranulome der Lungen und zellige Verdickung der anliegenden Alveolarsepten. Meist waren die Staubgranulome um kleinere Bronchien gruppiert, teilweise lagen sie intraalveolär. Die fibroblastenreichen Granulome zeigten stellenweise randständige Granulocytenansammlung. Die mit Hy behandelten Tiere wiesen im wesentlichen keinerlei morphologische Unterschiede gegenüber den Kontrollen auf. Doch bestand der Eindruck, als seien die Granulome und zellig verdickten Alveolarsepten flüssigkeitsreicher als bei den Kontrollen. Auch fiel ein stärkerer Reichtum an Schaumzellen bei den Hy-Tieren auf. Die Capillarwände waren ebenfalls etwas verquollen.

In den Lungen der nach 8 Wochen untersuchten Tiere war die Struktur der Staubgranulome lockerer, der Zellgehalt geringer geworden, und angrenzenden Gewebsabschnitte zeigten geblähte und atelektatische Abschnitte abwechselnd nebeneinander. Daneben fanden sich die ersten zarten, eben anfärbbaren ungeordneten und intercellulär gelegenen fibrösen Fasern, die in angrenzende Alveolarsepten ausstrahlten. Gegenüber den mit Hy behandelten Tieren bestand kein Unterschied. In den folgenden Wochen nahm die Menge des fibrösen Gewebes langsam zu. Bei den Tieren der 20. Woche traten die ersten ungeordnet gelegenen, mehr kollagenen Faserbildungen auf. Der Zellreichtum der Granulome trat entsprechend langsam zurück.

Etwa von der 28. Woche an kam es sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den mit Hy behandelten, langsam zur Ausbildung vorwiegend hyalin gebauter Knötchen, die bei einigen Tieren schon zu kompakten, nur durch schmale Gewebsspalten getrennte fibrös-kollagene Massen zusammenflossen. Qualitative oder quantitative Unterschiede in der Ausbildung der silikotischen Veränderungen zwischen beiden Tiergruppen waren auch zu diesem Zeitpunkt nicht zu bemerken. In die schwieligen Massen eingeschlossene kleinere Gefäße zeigten geringe Intimaproliferationen, kleine Bronchien waren an einigen Stellen atrophisch. In den Randabschnitten der Lungen dieser Tiere war ein bullöses Emphysem zu sehen.

Bei der Untersuchung der parenchymatösen Organe der Tiere der 4. Woche fiel bei den mit Hy behandelten eine geringe trübe Schwellung des Leberparenchyms auf. Daneben war bei einzelnen eine nicht sehr deutliche nephrotische Schädigung des tubulären Apparates der Nieren zu sehen.

Bei allen Tieren war zwischen der 4. und 12. Woche und etwa ab der 24. Woche eine zunehmend stärker werdende Dyspnoe zu beobachten. In dem Intervall, 12.—14. Woche, konnten wir bei unseren Tieren diese Atemnot nicht bemerken.

Das Ergebnis dieses Versuches zeigt, daß eine Erhöhung des Hy-Spiegels im Blut, in unserem Fall besonders im Bereich der Lungenstrombahn, auf die Ausbildung silikotischer Lungenveränderungen bei der Rattensilikose *keinen* Einfluß hatte. Bei den nach 4 Wochen getöteten Tieren ist es offenbar unter der Wirkung der Hy zu einer Verschleppung submikroskopischer Quarzteilchen gekommen, was zu einem toxischen Effekt an Leber und Nieren führte. Es liegt nahe, anzunehmen, daß es sich um eine ähnliche Wirkung gehandelt hat, wie sie Klosterkötter bei Versuchen mit molekularer Kieselsäure feststellen konnte. Eine Verschleppung der silikogenwirksamen Fraktionen des Quarzes (1—3 μ) war nicht zu beobachten.

Der Effekt der Hy beschränkte sich, soweit dies morphologisch beurteilbar ist, bei unseren Versuchen offenbar auf das Auftreten eines gering stärkeren Exsudates im Anfang des Versuches und auf eine unwesentliche Verquellung der Capillarwände der Alveolen. Wir beobachteten dieses in der 4. und 8. Versuchswoche und jeweils 2 bis 3 Tage nach der letzten Hy-Gabe. Es ist möglich, daß Exsudat und Wandverquellung Stunden nach der Injektion stärker gewesen sind. Es liegt die Vermutung nahe, daß bei unserer Versuchsanordnung die Einzeldosis der verabreichten Hy (150 E) zu gering und der Abstand der Einzelgaben zu groß gewesen ist. Ein wesentlicher hemmender Einfluß der Hy durch die Gegenwart des Quarzes scheint uns entgegen

der Auffassung Hübners für unsere Untersuchung nicht zuzutreffen. Die Wirkung der Hy blieb auf die Capillarwände beschränkt, so daß nur ausgetretene Flüssigkeit aus der Gefäßbahn mit den Quarzkristallen in Berührung kommen konnte. Eine Hemmung der Hy-Wirkung zu einem späteren Zeitpunkt durch die Gegenwart des Quarzes im silikotischen Gewebe sei dahingestellt.

Zusammenfassung

Um die Wirkung intravenös gegebener Hy auf die experimentelle Rattensilikose zu prüfen, wurden 50 Tiere (220—250 g) unter Anwendung der Kingschen Methode in den Versuch genommen. Alle Tiere erhielten frisch gemahlenen Quarz, suspendiert in physiologischer Kochsalzlösung (Teilchengröße 1—3 μ und 150 mg in 1,5 cm^3 NaCl-Lösung). 25 der Tiere wurde in 5tägigem Abstand je 150 E Hy intravenös verabreicht bis zur Gesamtmenge von 9000 E bei den letzten Tieren in der 40. Woche.

Morphologisch konnten zwischen den Kontrollen und den mit Hy behandelten Tieren außer einer geringen Capillarwandverquellung und einem wenig umfangreichen Exsudat zu keinem Zeitpunkt des Versuches wesentliche Unterschiede festgestellt werden.

Bei unserer Versuchsanordnung hat intravenös verabreichte Hy auf die Ausbildung der experimentellen Rattensilikose keinerlei Einfluß gezeigt.

Literatur

Butt, A. J.: Role of protective urinary colloids in prevention of renal lithiasis. J. of Urol. **67**, 450 (1952). — Butt, A. J., and E. A. Hauser: Importance of protective urinary colloids in prevention and treatement of kidney stones. Science (Lancaster, Pa.) **115**, 308 (1952). — Harries, T. N.: Failure of massive salicilate therapie to suppress inflammatory reaction in rheumatic fever. Amer. Med. Sci. **213**, 428 (1947). — Hartmann, F.: Onkotischer Druck und Serumeiweißspektrum. Helvet. med. Acta **19**, 97 (1952). — Die Bedeutung humoraler Faktoren für den Verlauf des Rheumatismus. Z. Rheumaforsch. **11**, 65 (1952). — Hårtmann, F., u. Matijevic: Untersuchungen über den Hyaluronidasegehalt im Serum Gesunder und Rheumatiker sowie über die Trennbarkeit der Hyaluronidaseaktivität. Z. Rheumaforsch. **11**, 23 (1952). — Hartmann, F., Wagner u. Kohl: Serumeiweiß und Organveränderungen bei experimenteller chronischer Dysproteinämie und Desoxykortikosteronbehandlung des Kaninchens. Z. Rheumaforsch. **10**, 374 (1951). — Hübner, K. A.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Herkunft des Hyalins in silikotischen Lungenschwielen. Beitr. Silikoseforsch. **1952**, H. 16, 31. — Klosterkötter, W.: Tierexperimenteller Beitrag zur Frage der toxischen Wirkung molekular gelöster Kieselsäure. Arch. f. Hyg. **136**, 188 (1952). — Staubspeicherung und Serumproteinfraktionen. Beitr. Silikoseforsch. **1955**, H. 34, 17. — Wohlzogen, F.: Hyaluronidase bei experimenteller Oxalurie. Wien. klin. Wschr. **1952**, 562.

Dr. W. Florange, Pathologisches Institut der Univ. Homburg (Saar)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 131—136 (1956)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag
(Direktor: Prof. Dr. J. Teisinger)

Veränderungen des EEG bei experimenteller Exposition in Schwefelkohlenstoff im Lichte der Lehre Wedenskys von der Parabiose

Von

M. Horváth und C. Michalová, Prag

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. August 1956)

Die unumgängliche Voraussetzung für das Studium der Veränderungen in der höheren Nerventätigkeit im allgemeinen, einschließlich der Veränderungen bei Neurointoxikationen, mit denen wir uns vom Standpunkte der Arbeitshygiene befassen, ist die komplexe Analyse der grundlegenden Nervenprozesse, insbesondere des Hemmungsprozesses, in seinen verschiedenen Phasen und Entwicklungsstadien.

Außer den Methoden der bedingten Reflexe, welche die Analyse der feinsten Verhältnisse zwischen dem Gesamtorganismus und den Faktoren der äußeren und inneren Umwelt ermöglichen, dienen insbesondere die elektrophysiologischen Methoden als Hilfsmethoden bei der Erforschung der Funktionen des Zentralnervensystems. Die Lehre von Wedensky, obzwar aufgebaut an Erkenntnissen, die an dem einfachen Modell, dem Nerv-Muskelpräparat gewonnen wurden, ist durch ihre allgemein biologische Gültigkeit auch eine Stütze der Lehre über die höhere Nerventätigkeit geworden. In seinem klassischen Werk „Erregung, Hemmung und Narkose" enthüllte Wedensky (1903) die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten der Wirkung von parabiotisierenden Agenzien. Zu den Stoffen, welche in ihrer Wirkung dem klassischen Bilde der Parabiose sehr nahestehen, gehört eine ganze Reihe der neurotropen und narkotisch wirkenden Industriegifte.

Im Rahmen der in unserem Institut durchgeführten komplexen Forschung über die Wirkung des Schwefelkohlenstoffes (CS_2) auf den Organismus (Teisinger, Souček, Krejčí, Mádlo u. a.) haben wir begonnen, uns mit der Untersuchung der EEG-Veränderungen nach experimenteller Exposition von Kaninchen in CS_2-Dämpfen zu befassen.

Mit Rücksicht auf den bestehenden, überwiegend empirischen Charakter der EEG-Methode, vergleichen wir die toxisch hervorgerufenen Veränderungen mit denen, die wir experimentell im Zustand einer gewissen physiologischen Parabiose im Sinne Wedenskys beobachtet haben.

In einer früheren Arbeit (Horváth, Michalová) wurden bei 11 Kaninchen im EEG, über der area striata abwechselnd zwei polare Zustände verfolgt, und zwar der Zustand einer gewissen physiologischen „Ruhe" und der Zustand maximaler Excitation, die im optischen Analysator hervorgerufen wurden. Der Zustand der relativen Ruhe wurde mittels Fixierung einer Maske über die Augen der Kaninchen erzielt; die Erregung wurde durch intensive, ununterbrochene Beleuchtung mit 2 Reflektoren von 200 W in verschiedenen Zeitabschnitten, von 1—15 Std in der Entfernung von etwa 1,5 m hervorgerufen.

Methodik

Die experimentelle Exposition im CS_2 wurde an 5 Kaninchen durchgeführt. Die Befunde wurden im chronischen Versuch mit Hilfe von eingeheilten epiduralen Elektroden, die steril in die Trepanationsöffnung über die area striata einoperiert wurden, registriert. Die Methodik ist in den früheren Mitteilungen (Horváth, Michalová) beschrieben. EEG wurde im Aparat Grass verzeichnet.

Die Exposition der Kaninchen wurde in einer speziellen Gaskammer, im Gemisch von Schwefelkohlenstoff mit Luft während 4—5 Std täglich durchgeführt. Es wurde eine Konzentration von 400—500 γ je Liter CS_2 verwendet. Nach Beendigung der Exposition wurden die Tiere ins EEG-Laboratorium gebracht, und die ersten Befunde wurden 12—15 min nach Beendigung der Exposition registriert. Diese Zeit wurde standardmäßig in allen Versuchen eingehalten.

Ergebnisse

Wir führen zunächst einige Erkenntnisse aus den Versuchen mit übermäßiger Erregung an, die uns als Modell für das Studium der Veränderungen nach Exposition im CS_2 dienen.

Nach intensiver Erregung konnten 2 Grundtypen von Veränderungen beobachtet werden, die den 2 Phasen der Parabiose, der Exaltations- und Hemmungsphase, entsprechen.

Bei den meisten Versuchstieren kam es nach mehr oder weniger ausgeprägten Exaltationsäußerungen im Sinne von „spikes"-artigen Wellen zu einem plötzlichen Umstoß im Sinne einer großen *Herabsetzung der Amplitude* bei Beibehaltung *normaler Frequenz* und wesentlich *desynchronisiertem Rhythmus*. Wie in der früheren Mitteilung ausgeführt wurde, halten wir dieses Bild für einen Ausdruck der parabiotischen Überlastungshemmung (transliminären Hemmung). Der asynchrone, ungleichmäßige Rhythmus unterscheidet ihn von den im Stadium der experimentell hervorgerufenen „Ruhe" entstandenen Bildern, welche ebenfalls durch eine niedrige Amplitude, normale Frequenz, jedoch gleichzeitig durch eine auffallende Synchronisierung des Rhythmus charakterisiert sind, wie sie vor uns schon Bremer, Rusinov u. a. beschrieben haben.

Die Veränderungen machten sich bei verschiedenen Tieren nach einer verschiedenen Expositionszeit bemerkbar, augenscheinlich in Abhängigkeit von verschiedenen Individualeigenschaften der Nervenprozesse. So wurde z. B. die Reaktion eines Tieres beobachtet, bei welchem bei immer intensiverer Erregung sich die Äußerungen der Exaltationssphase steigerten, ohne daß es zu Umstößen im Sinne der verminderten bioelektrischen Aktivität gekommen wäre, die in den meisten Fällen beobachtet wurde. Nach der ersten, 6stündigen Erregung kam es überhaupt zu keinen wesentlichen Veränderungen, nach der zweiten, 20stündigen Erregung erschienen vereinzelte „spikes"-artige Wellen, nach der vierten, wiederholten Erregung

zeigten sich Gruppen solcher „spikes" und schließlich im weiteren Verlauf überwogen „spikes" von einer hohen Amplitude und von einer Frequenz von 11—12 sec.

Veränderungen nach experimenteller Exposition in CS_2. Bereits nach der ersten Exposition kam es zu auffallenden Veränderungen, die bei allen exponierten Tieren übereinstimmend waren. Das Hauptzeichen dieser Veränderungen war eine große Senkung der Amplitude (von 50 μV durchschnittlich auf 10 μV), bei nahezu unveränderter Frequenz (5—7 c/s). Sofort nach der Exposition zeigte sich in einigen Fällen eine auffallende Synchronisierung des Rythmus mit einer einigermaßen höheren Amplitude, wie sie in den Zuständen der funktionellen Ruhe

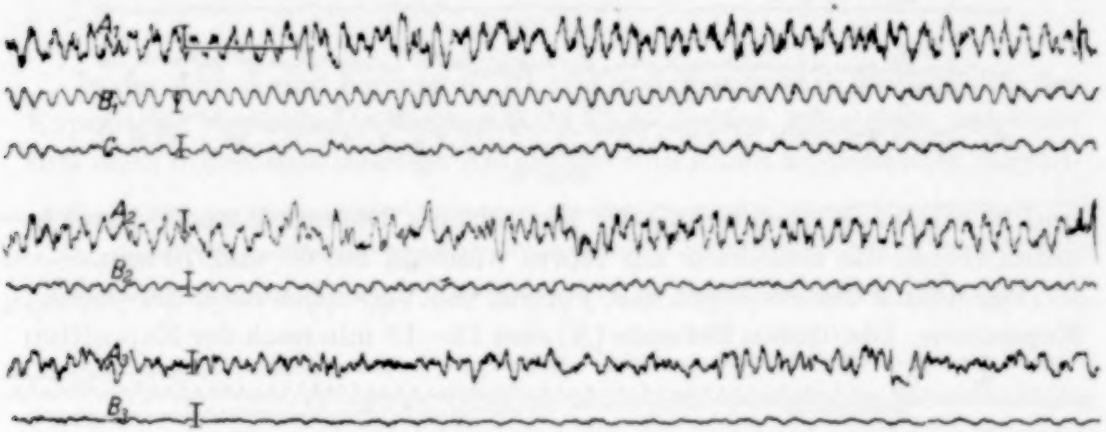


Abb. 1. Kalibration 50 μV — 1 sec. (Beschreibung im Text)

beschrieben wird (Abb. 1 B); in allen Fällen kam es jedoch bald zur Desynchronisierung, so daß man allgemein sagen kann, daß im Gesamtbilde nach der Exposition eine niedrige, asynchrone bioelektrische Aktivität des Typus der parabiotischen Überlastungshemmung vorherrscht, wie wir sie nach langfristiger intensiver Erregung gesehen haben.

Bei der Verfolgung *der Dauer* dieser Veränderungen wurde festgestellt, daß nach der ersten und zweiten Exposition es sehr bald, im Verlauf von einer Stunde, zur Rückkehr des EEG zur Norm kam. Nach wiederholter Exposition verlängerte sich jedoch diese Zeit der Restitution und nach einwöchiger Exposition wurden noch nach 5 Tagen Veränderungen beobachtet, und erst nach 7 Tagen wurde wiederum die bioelektrische Aktivität praktisch wie vor der Exposition verzeichnet.

Die Abb. 1 zeigt den Verlauf der Reaktion am ersten Tag nach der Exposition bei 3 Kaninchen. Die Kurven A (1, 2, 3) sind im normalen Zustand aufgenommen; B 1, registriert 20 min nach der Exposition, zeichnet sich durch einen regelmäßigen, sinusähnlichen Rhythmus von einer einigermaßen höheren Amplitude aus, welcher jedoch während einiger Minuten (C) zu wesentlich desynchronisierten, flachen Kurven übergeht. Die Befunde B 2 und B 3, registriert 30 und 35 min nach der Exposition, haben einen analogen Charakter.

Die Abb. 2 demonstriert die Restitution des EEG nach der zweiten Exposition. Die mit A bezeichneten Kurven sind registriert nach 15, 20

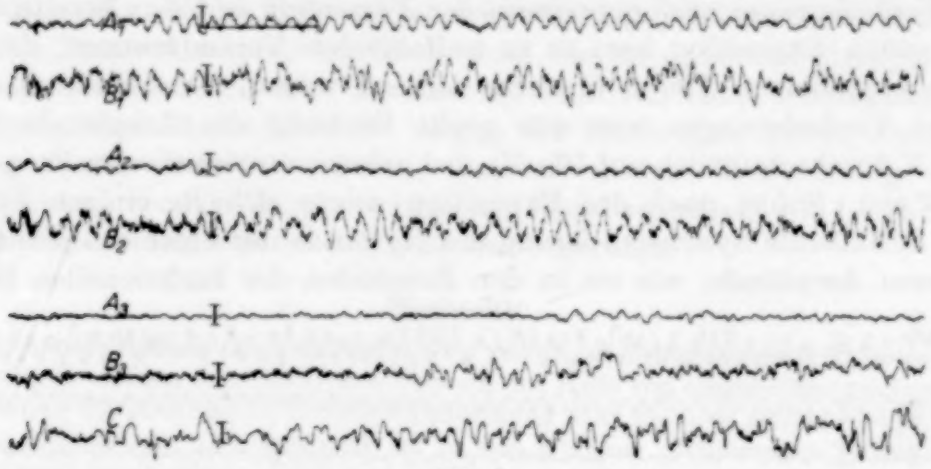


Abb. 2.

und 30 min nach Beendigung der Exposition. Die mit B und C bezeichneten zeigen die Rückkehr zur Norm während 50, 60 und 70 min.

Die Abb. 3 demonstriert den Verlauf des Versuches nach der dritten Exposition. Die oberen Befunde (A) sind 12—15 min nach der Exposition

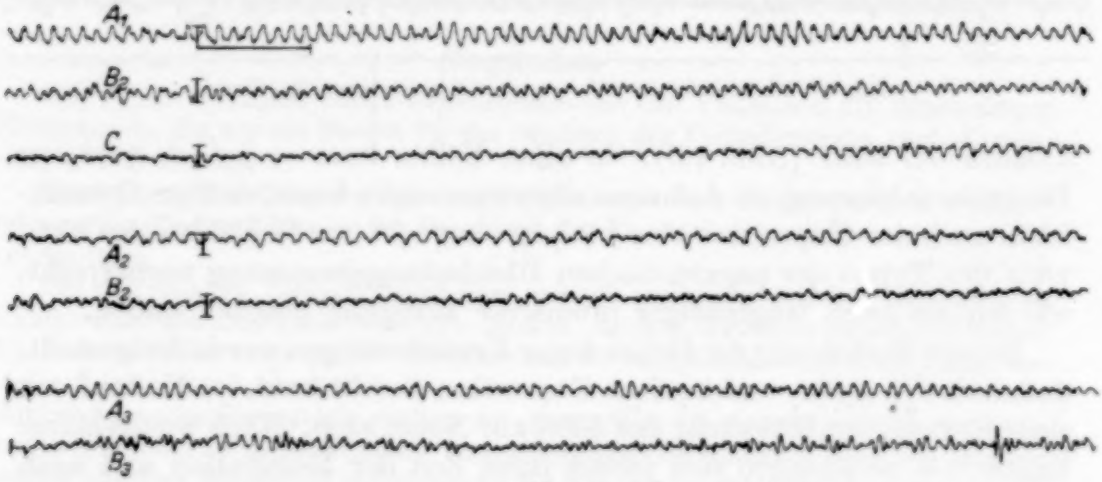


Abb. 3.

registriert. Die Kurven B und C, 50—60 min später registriert, also nach derselben Dauer wie im vorhergehenden Versuch, zeichnen sich noch immer durch eine niedrige Amplitude mit einem zuerst synchronen, später asynchronen Rhythmus aus. Beim letzten kommt gleichzeitig eine einigermaßen schnellere Aktivität zum Ausdruck. Die Verlängerung der Dauer der Restitution ist daher sichtbar.

Die Abb. 4 demonstriert Veränderungen nach der vierten Exposition. Die Kurven A sind 2 Std nach Beendigung der Exposition registriert, also nach doppelt so langer Zeit wie die vorhergehenden, ohne daß eine Rückkehr zur Norm beobachtet werden könnte. Den nächsten Tag früh

jedoch haben sie wiederum einen sich der Norm nähernden Charakter, mit einzelnen langsameren Wellen (B 1, 2).

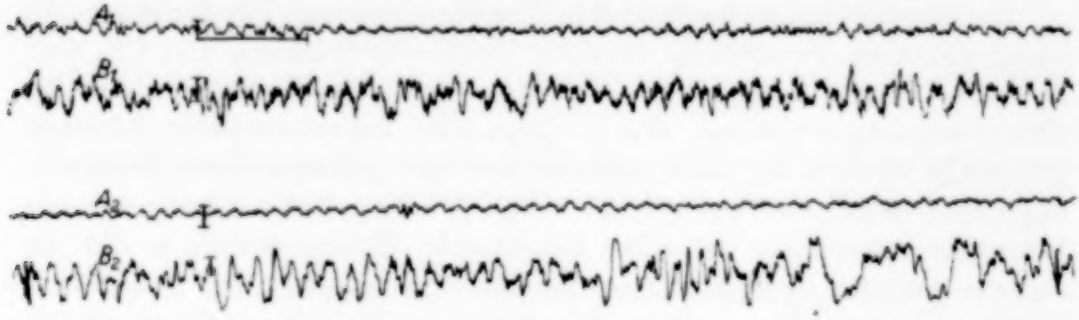


Abb. 4.

In der Abb. 5 sind Kurven A 70, 104 und 90 min nach Beendigung der Exposition registriert. Kurven B, 5 Tage später registriert, zeichnen sich noch durch eine niedrige Amplitude und einen asynchronen Rhyth-

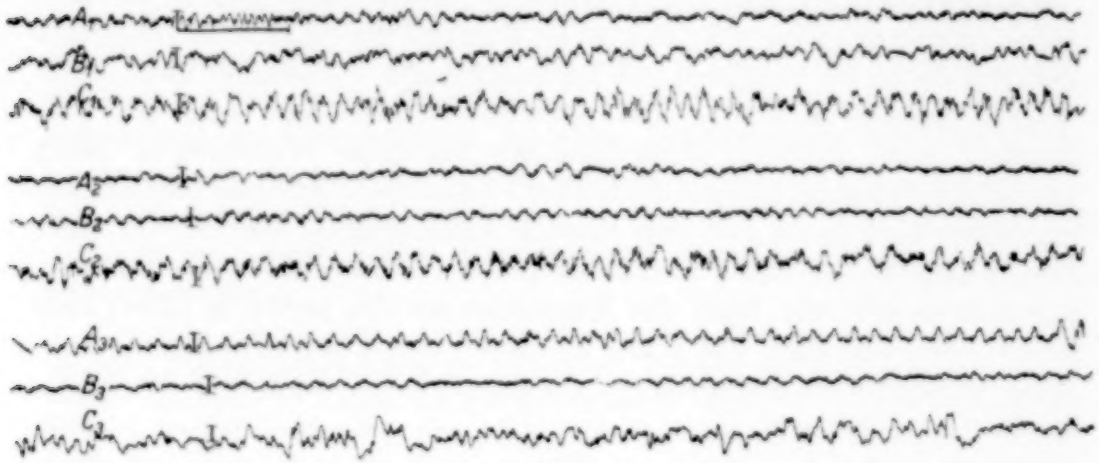


Abb. 5.

mus aus. Erst am 12. Tage nach Beendigung der Exposition wurde bei allen wiederum die Rückkehr zur Norm beobachtet, wie dies aus den Kurven C ersichtlich ist.

Diskussion

Wir haben gesehen, daß nach verhältnismäßig niedriger Dosis, 400 γ je Liter, welche keine sichtbaren Veränderungen im Verhalten der Tiere hervorruft, es in einer überwiegenden Mehrheit der Fälle im EEG-Bilde zu Äußerungen kam, welche in Analogie mit dem Verlauf der funktionellen Parabiose für einen Ausdruck der Überlastungs- bzw. transliminären Hemmung betrachtet werden können. Diese Tatsache erlaubt den Schluß, daß CS_2 nach der Klassifikation Wedenskys zu denjenigen Stoffen gehört, die im Zentralnervensystem von Anfang an hemmend wirken. Es besteht jedoch kein Zweifel darüber, daß auch diese Stoffe den allgemeinen Gesetzmäßigkeiten der Parabiose unterliegen; die erste

Phase, die Exaltationsphase, ist jedoch wahrscheinlich so kurz, daß sie praktisch überhaupt nicht zum Ausdruck kommt.

Die angeführten Befunde sind in Übereinstimmung mit der allgemein angenommenen Vorstellung über die chemische Wirkung von CS_2 und ähnlichen Giften, von denen vorausgesetzt wird, daß sie hemmend in die Gewebsatmung eingreifen. Wie in vielen EEG-experimentellen Arbeiten (Moruzzi, Hill u. a.) nachgewiesen, und wie gleichfalls von Čugunov angeführt, kommt es bei verschiedenen Zuständen des herabgesetzten Gewebsmetabolismus, wie z. B. bei Anoxie, Hypoglykämie u. dgl. zu Äußerungen der herabgesetzten bioelektrischen Aktivität, charakterisiert vor allem durch erniedrigte Amplitude, bei Einhaltung der normalen Frequenz und normalem, asynchronem Rhythmus.

Zusammenfassung

Die Verfasser verfolgten mittels chronischen epiduralen Elektroden die EEG-Veränderungen des Kaninchens (area striata) nach experimenteller Intoxikation mit CS_2, das ist im Zustand der toxisch hervorgerufenen Parabiose, im Vergleich mit Veränderungen, entstehend nach intensiver adäquater Erregung des optischen Analysators, also mit dem Zustand einer gewissen physiologischen Parabiose Wedenskys. Nach adäquater Erregung wurden die beiden Phasen der Parabiose beobachtet: die Exaltationsphase mit den raschen spikesartigen Wellen von einer hohen Amplitude, und die Hemmungsphase, charakterisiert durch flache, asynchrone Kurven. Nach der Exposition im CS_2 (400 γ je Liter) kam es zu Veränderungen des EEG im Sinne der Überlastungshemmung. Nach wiederholten Expositionen verlängerte sich die Dauer der EEG-Restitution zur Norm.

Literatur

Bremer, F.: Effects de la déafférentation complète d'une région de l'écorce cérébrale sur son activité elektrique spontannée. C. r. Soc. Biol. Paris **127**, 355 (1938). — Čugunov, S. A.: Kliničeskaja elektroencefalografija, Medgiz, Moskau, 1950. — Hill, D. (edit.): Electroencephalography. London 1950. — Horváth, M., u. C. Michalová: Elektrofysiologické změny v mozkové kůře po deaferentaci optického analysátoru u králíka. Čas. lék. čes. **91**, 563 (1942). — Elektrofysiologické změny v mozkové kůře po odstranění aferentního dráždění a po nadměrném dráždění ve smyslu Vveděnského učení o parabiose. Čas. lék. čes. **93**, 110 (1954). — Krejčí, F., u. Z. Mádlo: Experimentální intoxikace sirouhlíkem. Prac. lékařst. **3**, (1951). — Novikova, L. A., V. S. Rusinov u. A. F. Semiochina: Elektrofiziologičeskij analiz funcii zamykanija v kore bolšich polušarij golovnogo mozga krolika pri naličii dominantnogo očaga. Ž. vyššej nervnoj dějat. **2**, 848 (1952). — Teisinger, J., u. B. Součzek: O vstřebávání a vylučování sirouhlíku u člověka. Cas. lék. čes. **87**, 933 (1948). — Vveděnski), N. J.: Erregung, Hemmung und Narkose. Pflügers Arch. **100** (1903).

Dr. M. Horváth,
Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag II, (CSR)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 137—146 (1956)

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes
(Direktor: Prof. Dr. W. Rotter)
und dem Institut für Hygiene und Bakteriologie der Universität des Saarlandes
(Direktor: Prof. Dr. H. Gärtner)

Untersuchungen an einem Fall von Silikose mit sehr kurzer Exposition und besonders chronischem Verlauf

Von

H. Gärtner und W. Rotter, Homburg (Saar)

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 9. August 1956)

Im Januar 1956 kam im hiesigen Pathologischen Institut ein Silikosefall zur Obduktion, der versicherungsrechtlich bis dahin zwar keine wesentlichen Schwierigkeiten bereitet hatte und dessen Anerkennung auch weiterhin nicht fraglich war, der aber sowohl in seiner Entwicklung, wie auch im morphologischen Bild Besonderheiten aufwies, so daß sich eine intensivere Untersuchung empfahl. Im folgenden sollen zunächst die Anamnese, die pathologisch-anatomischen Befunde und das Ergebnis der Lungenaufbereitung mitgeteilt werden; im Anschluß daran kann nach einigen ätiologischen Überlegungen die Einordnung des Falles erörtert werden.

Der Steinarbeiter J. T. ist 1897 geboren worden und war zunächst von 1911 bis 1915 Steinschlägerlehrling im elterlichen Betrieb, wo Hartstein verarbeitet wurde. Nachdem er infolge des Krieges zwischen 1916 und 1921 nicht in Staubberufen beschäftigt gewesen war, trat er im Dezember des letzteren Jahres eine Stelle als Gußputzer in der Metallindustrie an. Er arbeitete hier mit dem Sandstrahlgebläse und obwohl er schon im März 1922, also nach $3^1/_2$ Monaten, wieder ausschied, ist diese Arbeitsstelle offenbar für ihn von besonderer Bedeutung gewesen, da nur während dieser Zeit eine Quarzexposition nachweisbar ist. Anschließend fand er teils wieder Arbeit als Steinschläger in der Hartsteinindustrie und beim Straßenbau, teils war er in Berufen ohne Staubgefährdung tätig (1922/23 Bauarbeiter, 1924/25 Hilfsarbeiter in einem Sägewerk, 1929/30 Erdarbeiter), bis er 1938 unter den Erscheinungen der Pleuritis und des Spontanpneumothorax erkrankte und nach einer Heilstättenbehandlung invalidisiert wurde.

Im Röntgenbild fanden sich 1938/39 in den Mittel- und Oberfeldern der Lungen sowie im rechten Spitzenfeld, vorwiegend lateral, harte streifig-kleinfleckige Schatten, ferner beiderseits in den Hili grobe Kalkschatten. Die Erkrankung wurde damals als Silikose II bezeichnet; da jedoch keine stärkere Funktionsbeschränkung nachweisbar war, wurde sie nicht als Berufskrankheit anerkannt. 1949 wurde der Befund röntgenologisch als Silikose II—III festgelegt. Der Erkrankte klagte jetzt über Engigkeit und Schmerzen in der Brust und gab an, bei Anstrengungen kurzatmig zu sein. Die objektiv nachweisbaren Funktionsstörungen waren aber weiterhin gering und so mußte, obwohl an der beruflichen Genese des Zustandsbildes kein Zweifel bestand, die Anerkennung als Berufskrankheit wieder abgelehnt werden.

1950 wird in einem erneuten Gutachten von Silikose III gesprochen und jetzt die Erkrankung als Berufskrankheit entschädigt. Im Röntgenbefund aus dieser Zeit wird angegeben, daß beide Lungen von harten bis kalkdichten Fleckschatten übersät waren. Die Herde hatten Hirsekorn- bis Linsengröße und flossen symmetrisch beiderseits in Höhe der Clavicula zu größeren Schwielen zusammen. Die Lungenspitzen waren frei, die Untergeschosse emphysematös. In den Hili waren massive Kalkeinlagerungen vorhanden.

Abb. 1. Übersicht der linken Lunge (Gough-Schnitt)

Bei einer Nachbegutachtung 1954 hatte das Empyhsem zugenommen und die Funktion war deutlich schlechter geworden. Der Erkrankte hatte eitrig-blutigen Auswurf und an Gewicht verloren. Er starb Mitte Januar 1956. Während des Ablaufes des Krankheitsfalles ist eine tuberkulöse Beteiligung mehrfach erwogen worden, da die Senkung relativ hoch war. Der Beweis für das Vorliegen einer Tuberkulose konnte aber intra vitam nicht erbracht werden.

Ergänzend zur Berufsanamnese ist zu sagen, daß in dem Betrieb der Metallindustrie, in dem T. 1921/22 $3^1/_2$ Monate lang als Sandstrahler beschäftigt gewesen ist, offenbar schlechte Arbeitsverhältnisse geherrscht haben. Daß dort eine schwere Quarzexposition bestanden hat, ist außer Zweifel, da bei derselben Tätigkeit auch andere Silikosefälle beobachtet worden sind, deren relativ kurze Expositionszeit ($^1/_2$—$^3/_4$ Jahr und 3 Jahre) um das Jahr 1922 lag und die 1937 zum Tode geführt haben (Symanski). Während der Tätigkeit in der Hartsteinindustrie bestand sicher ebenfalls eine gewisse gleichmäßige Staubexposition. Die Gefährdung dürfte aber wahrscheinlich niemals besonders stark gewesen sein, da im Freien gearbeitet wurde und offenbar auch nicht mit besonders feinstaubbildenden Methoden; vorwiegend wurde außerhalb der Brüche Rohgestein mit der Hand zur Schottergröße zerschlagen. Bei dem Material handelte es sich um sog. Kuselit, ein Gestein der Porphyrgruppe, das dem Diorit und dem Melaphyr verwandt ist. Es enthält bevorzugt Plagioklas und Augit, ferner Biotit, Hornblende, Magnetit und Pyrit. Durch Verwitterung können Kalzit und Chlorit vorkommen; gelegentlich, aber stets in geringem Maße, sind Einsprengungen von Quarz und Orthoklas vorhanden. Die Analyse ergibt, je nach dem Vorkommen, 25—55% SiO_2, 15—20% Al_2O_3, 3,2—5,5% MgO, 2,2—5,9% CaO, 2,4—3,6% Na_2O, 1,9—4,5% K_2O. Kristalline Kieselsäure ist normalerweise nicht vorhanden.

Bei der *Sektion* fand sich eine Durchstreuung beider Lungen mit schrotkorngroßen, scharf begrenzten, sehr harten Silikoseknötchen, vorwiegend in den Mittel- und Obergeschossen der Lungen. Die Lungenspitzen waren gering befallen und zeigten ein starkes, teilweise bullöses Empyhsem. Ebenso waren in den basalen Teilen der Unterlappen die Knötchen spärlicher ausgebildet. Dagegen

waren in beiden Oberlappen bis zum basalen Lappenspalt und im kranialen Teil des Mittellappens und der Unterlappen, die Knötchen stark geballt, so daß fast das Bild solider Schwielenknoten entstand. Bei genauer Betrachtung war aber auch hier festzustellen, daß es sich um sehr dicht gestellte, schrotkorngroße Knötchen handelte, die nur an wenigen Stellen zu kleineren, kompakten Herden zusammengeflossen waren. Dies war auch gelegentlich bei anderen, bis erbsengroßen, Ballungen zu sehen. Im beigefügten Übersichtsbild (Abb. 1) ist die Ausdehnung der silikotischen Veränderungen nur ungenau wiedergegeben, da das Lungengewebe kollabiert ist, weil es aus äußeren Gründen bei der auswärts ausgeführten Obduktion nicht möglich war, die Lungen rechtzeitig mit Formalin aufzufüllen. Auch sind in der dargestellten Schnittebene die starken Ballungen in den kranialen Teilen der Oberlappen nicht getroffen. Immerhin ist die scharfe Begrenzung der Knötchen und die Zusammensetzung der Ballungszone aus Einzelknötchen gut zu erkennen. Auffällig war die ungewöhnlich starke Verkalkung der kleinen, silikotischen Herde, die dazu führte, daß sie zu einem Teil in den Übersichtsschnitten ausgerissen worden sind und als kleine runde Lücken erscheinen.

Eine Besonderheit war die sehr ausgedehnte Induration der Lymphknoten. Die silikotische Verschwielung war stark in den bronchialen und tracheobronchialen Lymphknoten ausgebildet. In geringerem Grade waren auch die Lymphonoduli supraclaviculares, mediastinales-ventrales, diaphragmatici, gastrici craniales, pylorici, gastrici caudales, hepatici, mesenterici, aortici und sacrales befallen.

Vom übrigen Sektionsbefund braucht nur kurz erwähnt zu werden, daß sich im Spitzenbereich der linken Lunge, ohne nähere Beziehung zu den silikotischen Schwielen, eine taubeneigroße tuberkulöse Kaverne mit einzelnen kleinen Streuherden fand. Die Tuberkulose hatte sich offensichtlich erst spät auf die Silikose aufgepfropft. Ein tracheobronchialer, silikotischer Lymphknoten war mit dem Oesophagus verwachsen und hatte zu einem Traktionsdivertikel geführt, das in den linken Hauptbronchus perforiert war (Oesophago-Trachealfistel). Hierdurch war es im linken Unterlappen zu einer ausgedehnten Aspirationspneumonie mit beginnender Gangrän gekommen, wodurch der Tod verursacht worden war.

Die *histologische Untersuchung* ergab das Bild typischer Silikoseknötchen, die vielfach eine konzentrische Schichtung der hyalinen Balken zeigten und scharf gegen das Lungengewebe abgegrenzt waren; nur vereinzelt bestand eine schmale Zone staubreichen Gewebes in der Umgebung. In den Ballungen waren überall die kleinen, scharf konturierten Knötchen deutlich erkennbar. Nur an einigen wenigen Stellen gingen sie durch zwischengelagertes, unregelmäßig angeordnetes, hyalines Schwielengewebe unscharf ineinander über. Die Knötchen zeigten meist eine diffuse Kalkimprägnation, die unabhängig von der Faserstruktur und vielfach in Form von Liesegangschen Ringen angeordnet war (Abb. 2).

In den bronchialen und tracheobronchialen Lymphknoten bestand eine fast völlige hyaline Verschwielung, die aber teilweise noch ihre Entstehung durch Konfluenz kleinerer Herde erkennen ließ (Abb. 3).

In den vergrößerten subdiaphragmatischen Lymphknoten fanden sich nur vereinzelte scharf begrenzte Silikoseknötchen. Vorwiegend sah man kleinste Staubgranulome mit meist noch intracellulärer Speicherung eines feinkörnigen Staubes von brauner Eigenfarbe (eisennegativ). Im Bereich dieser Reticulumzellwucherungen waren die Gitterfasern verbreitert (Abb. 4), teilweise war bereits bei zunehmender Verquellung der Fasern eine Umwandlung in mehr homogene Herde feststellbar.

Die *Aufbereitung des Lungengewebes* erfolgte nach der von uns bereits mehrfach beschriebenen H_2O_2-Methode, mit der zwar die Kohle nicht sicher erfaßt wird — eine Tatsache, die hier keine Bedeutung hat — bei der aber die Mineralsubstanzen voll erhalten bleiben. Nach Zerkleinerung des Lungengewebes, Entfernung grober

Bindegewebsstränge und Wässerung wurde mit Äther entfettet, dann getrocknet und nochmals mechanisch in der Kugelmühle zerkleinert. Das so aufgeschlossene, trockene, fettfreie Lungengewebe wurde mit 30%igem H_2O_2 gekocht, bis das Schäumen bei der Zugabe des Wasserstoffsuperoxyds aufhörte. Der grauweiß sandig aussehende Rückstand wurde in eine Aqua dest.-lösliche, weiße, kristalline Fraktion (II) und in eine unlösliche, feine, zementgraue Fraktion (III) geteilt.

Die Untersuchung der beiden Fraktionen brachte folgende Ergebnisse:

1. Chemische Untersuchung (Dr. Schuhknecht):

	II %	III %		II %	III %
Phosphorsäure (P_2O_5) . .	50,3	42,8	Kali (K_2O)	0,25	0,1
Ammonium (NH_4) . . .	15,0	—	Kieselsäure (SiO_2) . .	0,2	3,7
Natron (Na_2O)	2,15	0,45	Eisen (FeO)	Sp.	0,8
Kalk (CaO)	0,9	37,8	Glühverlust	—	13,7
Magnesia (MgO)	0,5	0,6	Freie SiO_2 fand sich in den Proben nicht.		

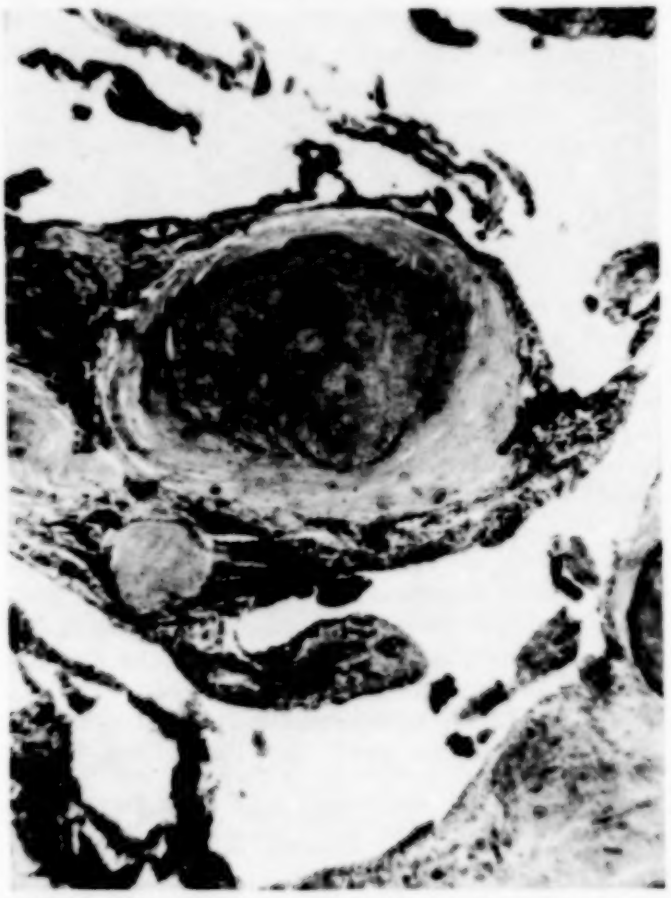


Abb. 2. Silikoseknoten mit deutlicher Kalkeinlagerung

2. Röntgen-Feinstrukturuntersuchung (Dr. Hendus): In beiden Proben fanden sich keine Quarzlinien. Die Diagramme waren linienreich; eine genauere Differenzierung erschien unter den gegebenen Umständen nicht lohnend. Es handelt sich nach den Analysen bei der Probe II bevorzugt um Ammoniumdihydrophosphat, bei der Probe III um Apatit ($Ca_5(PO_4)_3$), was sich beim Vergleich mit dem Diagramm von Zahnschmelz bestätigte.

Bei dem vorstehend mitgeteilten Silikosefall kann hinsichtlich der Ätiologie kein Zweifel bestehen, daß der Tod des Arbeiters im Jahre 1956 auf die $3^1/_2$monatige Tätigkeit als Sandstrahler im Winter 1921/22 zurückgeführt werden muß. Es handelt sich also um eine Erkrankung nach außergewöhnlich kurzer Exposition und mit eminent chronischem Verlauf. Epikritisch gesehen ergibt sich aus dem Ergebnis der Lungenaufbereitung und der Anamnese die Berechtigung zu der Auffassung, daß die eigentlichen fibrogenen Wirkungen schon längere Zeit zurückliegen müssen. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß sich in der Lunge keinerlei Quarz und auch keine andersartige Kieselsäure mehr nachweisen läßt. Das in den Jahren 1921/22 gesetzte Depot ist völlig aufgebraucht, und zwar offenbar

seit längerer Zeit, wie die starken Verkalkungsvorgänge zeigen. Es finden sich nur noch Calcium- und Ammoniumphosphate, die man als Substrate der Heilungstendenz auffassen kann. Da der Röntgenbefund sich seit etwa 1950 nicht mehr grundsätzlich geändert hat, ist möglicherweise der eigentlich silikotische Prozeß schon damals zum Abschluß gekommen. Die nachfolgende Entwicklung ist durch sekundäre Vorgänge gekennzeichnet, vor allem durch narbige Schrumpfungsprozesse. So entstand die Funktionsverschlechterung durch das sekundäre Emphysem und es war der Boden bereitet für die sich aufpfropfende Lungentuberkulose. Der Tod trat ein infolge einer Lungengangrän, die letzten Endes durch einen schrumpfenden silikotischen Lymphknoten veranlaßt war.

Die Tatsache, daß in dieser Lunge trotz der Quarzexposition die Kieselsäure vollständig fehlt, muß als eine Besonderheit aufgefaßt werden. Im allgemeinen läßt sich der Quarz bei der Aufbereitung von Silikoselungen regelmäßig nachweisen; darüber ist schon in den 30er Jahren von

Abb. 3

Abb. 4

Abb. 3. Bronchiallymphknoten, Randpartie einer silikotischen Schwiele

Abb. 4. Tracheales Lymphknoten. Staubspeicherung mit Gitterfaserverbreiterung

Sundius, Bygdén und Bruce, die die Lunge eines Porzellanarbeiters untersuchten, und von mehreren amerikanischen Autoren (Ridell, Jephcott und Irwin; Burke und Kerr; Sweany und Mitarbeiter) berichtet worden. Wir selbst fanden Quarz mit großer Regelmäßigkeit in den Lungen von Bergarbeitern und Porzellanarbeitern (Gärtner) und von einem Feldspatarbeiter (Rotter und Gärtner). Über regelmäßigen Quarznachweis ist ferner berichtet von v. Albertini, Brandenberger und Rüttner, von Pfefferkorn, von Glauser und in letzter Zeit von King, Maguire und Nagelschmidt. Ein weitgehendes Fehlen des Quarzes ist dagegen ein Ausnahmebefund. Es ist selbstverständlich, daß kein Quarz nachweisbar zu sein braucht, wenn dieses Mineral bei der Entstehung der Staublungenerkrankung keine Rolle gespielt hat, z. B. bei Aluminiumlungen oder bei der Korundschmelzerlunge, die durch amorphe, rauchförmige Kieselsäure und Mullit entsteht. Wir haben 1947 eine derartige Lunge aufbereitet, in der keine Spuren von Quarz vorhanden waren. Bei unseren ersten Aufbereitungen haben wir darüberhinaus Lungen eines Porzellanarbeiters und eines Schamottebrechers gefunden, bei denen sich röntgenographisch im Lungenstaub kein Quarz nachweisen ließ. Bei dem Porzellanarbeiter ergab die chemische Analyse des Lungenstaubes 1,8% Quarz, im anderen Falle reichte der Staub zur Kontrollanalyse nicht aus. Ob es sich bei diesen letzteren beiden Fällen um einen „Quarzschwund" gehandelt hat (s. u.), oder ob es damals berechtigt war, eine andere Ätiologie zu erörtern, — in beiden Fällen fand sich reichlich Mullit, damals von uns Sillimanit genannt, — läßt sich heute nicht mehr klären. Die ergänzenden Feststellungen, die nach unserem heutigen Wissen zu diesen Fällen notwendig wären, sind z. Z. nicht mehr möglich. In dem hier jetzt beschriebenen Falle aber hätte Quarz vorhanden gewesen sein müssen, da die Exposition gesichert ist.

Eine Erklärung für den Befund ergibt sich aus den Untersuchungen von v. Albertini, Brandenberger und Rüttner, die für die Deutung der Aufbereitungsbefunde an Steinstaublungen von großer Wichtigkeit gewesen sind. v. Albertini und Mitarbeiter kamen auf Grund ihrer Befunde zu dem Ergebnis, daß in allen Lungen Quarz gefunden werden kann, daß aber die Verteilung in Abhängigkeit vom freien Intervall zwischen Staubexposition und Tod ungleichmäßig ist. Je länger das Intervall gewesen war, je älter die silikotischen Schwielen waren, um so geringer war der Staubgehalt; dort wo schon eine Verkalkung der Schwielen bestand, war teilweise kein Quarz mehr nachweisbar. Umgekehrt waren in diesen Fällen die silikotischen Veränderungen in den lungenfernen Lymphknoten stark ausgeprägt, wie die Autoren annehmen als Folge eines Staubtransportes und von Lösungsvorgängen. Wenn auch dieser Befund in der großen Reihenuntersuchung von King,

Maguire und Nagelschmidt, die leider in dieser Richtung nicht ausgewertet ist, sich nur andeutungsweise abzeichnet, so darf er von uns doch zur Deutung im obigen Sinne herangezogen werden. Auch in unserem Falle waren bei gesicherter Quarzexposition und fehlendem Quarz im Lungenstaub die Knötchen in der Lunge ausgeprägt verkalkt und andererseits die Lymphknoten relativ stark betroffen. In dem bei uns besonders langen Intervall ist der Quarz vollständig aus der Lunge verschwunden und die Verkalkung zeigt, daß der Prozeß zum Stillstand gekommen war. Der Tod des Arbeiters 35 Jahre nach der gefährdenden Tätigkeit war nicht durch den immer noch fortschreitenden silikotischen Lungenprozeß, sondern durch die extrapulmonalen Folgen der Silikose bedingt.

Die Frage, wieweit die Silikose durch die Staubexposition in der Hartsteinindustrie beeinflußt worden ist, läßt sich schwer abschätzen. Eine gewisse Staubaufnahme bis 1938 darf angenommen werden, obwohl im Lungenstaub Spuren, die sich exakt in diesem Sinne festlegen ließen, nicht zurückgeblieben sind. Sicher ist, daß bei der relativ geringen Exposition und den häufigen Unterbrechungen der Arbeit mit Hartstein dieses Material eine wesentliche ätiologische Bedeutung nicht haben kann, zumal aus den betreffenden Betrieben Erkrankungen sonst nicht bekannt sind. Im Rahmen der aktenmäßigen Erörterung ist von einem Gutachter eine Beteiligung dieses Staubes an der Entstehung der Silikose für wahrscheinlich erachtet worden. Die $3^1/_2$monatige Tätigkeit mit dem Sandstrahlgebläse dürfe nicht als ausschlaggebend angesehen werden; Basalt und Melaphyr könnten bei einem SiO_2-Gehalt von bis 50% bei langdauernder und erheblicher Exposition ebenfalls eine Staublungenerkrankung im Sinne einer Silikose entstehen lassen, so daß der Fall durch ein Zusammenwirken verschiedener Staubbeschäftigungen zu erklären sei. Bei dem Fehlen der genannten Gesteine und des Quarzes in den Lungen und den arbeitsanamnestischen Angaben halten wir diese Deutung für weniger wahrscheinlich; man wird allerdings nicht ausschließen dürfen, daß auch eine geringfügige Einatmung dieses Gesteins die Lungenreinigung erschwert haben kann, so daß indirekt ein Einfluß vorhanden gewesen sein könnte.

Abschließend soll die Einordnung der Berufskrankheit J. T., die im Rahmen einer früheren Bearbeitung als „akute" Silikose bezeichnet worden ist, unter Zugrundelegung des morphologischen Befundes erörtert werden.

Bei der untersuchten Lunge bestand das typische Bild einer Steinhauersilikose, wie sie bei der Arbeit in Sandsteinbrüchen bei starker Staubexposition und nach einer fast reinen Quarzeinwirkung, also ohne wesentliche Beteiligung von Begleitstäuben, aufzutreten pflegt. Diese Form der Silikose ist charakterisiert durch die scharfe Begrenzung

und das gleichmäßige Volumen der Silikoseknötchen (in der Größenordnung von Schrotkörnern verschiedenen Kalibers). Sie zeigt im Gegensatz zur Anthrakosilikose des Steinkohlenbergbaus und, in noch höherem Maße, zu der Mischstaubsilikose der keramischen Industrie nur eine geringe Neigung zur Bildung größerer, kompakter Schwielenknoten. Die silikotischen Veränderungen waren vorwiegend in den Ober- und Mittelgeschossen lokalisiert. Die Untergeschosse waren geringer beteiligt. Der Befund entspricht insgesamt demjenigen einer chronisch verlaufenden Silikose.

Von der „akuten Silikose" unterscheidet sich der Fall durch die Art der Verschwielung, wie auch durch die Anordnung der Prozesse. Bei den typischen akuten Silikosen, wie sie Uehlinger auf Grund seiner Feststellungen im Sarganser Becken beschrieben hat, sind meist die Untergeschosse der Lungen stärker befallen. Wenn größere Schwielen gelegentlich auch bei chronischen Silikosen in den Unterlappen auftreten, so darf man dies durch eine vorübergehende starke Exposition erklären.

Die histologischen Befunde in der von uns untersuchten Lunge, die eine klassische Schrotkornlunge zeigen, weichen ebenfalls vom Bilde der akuten Silikose ab. Bei der letzteren entsteht die dort charakteristische, großfelderige Verschwielung nicht wie bei der chronischen Silikose als eine Folge der Ballung von Einzelknötchen, sondern nach Uehlinger durch eine massive, interstitielle und intraalveoläre Staubspeicherung und nachfolgende diffuse Sklerosierung (dust pneumonia). In der Lunge des J. T. war aber gerade die Zusammensetzung der größeren Schwielen aus Einzelknötchen besonders deutlich.

In der gleichen Richtung deuten die Befunde am Lymphsystem, die silikotische Veränderungen an den extrapulmonalen Lymphknoten zeigten, ohne daß sich Verschwielungen oder Staubgranulome in der Leber und in der Milz fanden.

Bei der akuten Silikose ist die Beteiligung der Lymphknoten an sich gering. Uehlinger führt diese Erscheinung darauf zurück, daß die Zeit für den Abtransport des Staubes aus den Lungen fehle und die Interstitien und Lymphwege bei dem enormen Angebot frühzeitig blockiert würden. Wenn eine stärkere Beteiligung der subdiaphragmatischen Lymphknoten auch bei akuten Silikosen beschrieben worden ist, so waren als Zeichen für den hämatogenen Transport stets auch Staubgranulome in der Milz und in der Leber vorhanden. Da diese letzteren Organe in unserem Fall nicht betroffen waren, können die stärkeren Veränderungen auch der lungenfernen Lymphknoten nicht für die Diagnose der akuten Silikose verwertet werden, um so weniger, als auch bei chronischen Silikosen, wie z. B. bei der Anthrakosilikose, eine Beteiligung der subdiaphragmatischen Lymphknoten nicht selten ist.

Die Berufskrankheit J. T. kann somit nicht nur wegen ihres chronischen Verlaufes, sondern auch wegen der morphologischen Befunde nicht zu den akuten Silikosen gerechnet werden.

Um den Begriff „akute Silikose" ist in letzter Zeit eine gewisse Verwirrung entstanden. Lochtkemper und L. U. Gardner hatten seinerzeit diejenigen Silikosen als „akut" bezeichnet, welche nach verhältnismäßig kurzer Expositionsdauer (einige Monate bis wenige Jahre) rasch fortschritten und nach kurzer Zeit zum Tode führten. Das ist zweifellos die allein berechtigte Anwendung des Begriffes. Wenn später andere Autoren Silikosefälle nur deswegen als akut bezeichnet haben, weil die Expositionsdauer kurz gewesen ist, auch wenn der Verlauf sehr chronisch war und das morphologische Bild demjenigen einer chronischen Silikose entsprach, so mußte eine solche Ausweitung Verwirrung stiften. Wir halten es für erforderlich, die Bezeichnung „akute Silikose" auf die Fälle zu beschränken, bei welchen der Verlauf vom Beginn der Exposition bis zum Tode etwa 5 Jahre nicht überschreitet. Dann kann wohl die Bezeichnung „akut" in Kauf genommen werden, da sich der Begriff bereits fest eingebürgert hat. Alle übrigen Fälle müssen zu den „chronischen Silikosen mit kurzer Exposition" gerechnet werden.

Die Besonderheit des von uns im Vorstehenden mitgeteilten und analysierten Falles liegt in der ungewöhnlich kurzen Expositionszeit; im übrigen unterscheidet er sich weder nach dem Verlauf noch nach dem morphologischen Bild von den chronischen Silikosen. Erwähnenswert ist vielleicht noch die Tatsache, daß die Krankheitserscheinungen erst nach über 15 Jahren aufgetreten sind, und zwar zu einem Zeitpunkt, an dem die silikotischen Prozesse durch den Quarzschwund wahrscheinlich schon stationär zu werden begannen. Der Tod des Arbeiters war offensichtlich Folge sekundärer Veränderungen.

Wir danken für die Ausführung der chemischen Analysen Herrn Doz. Dr. Schuhknecht, Leiter des Hauptlaboratoriums der Saarbergwerke, für die Durchführung der Feinstrukturuntersuchungen Herrn Dr. Hendus vom Institut für Metallforschung bei der Universität des Saarlandes, für seine Hilfe bei der Aufbereitung der Lunge Herrn Dr. Licht.

Literatur

Albertini, A. v., E. Brandenberger u. J. R. Rüttner: Kombinierte pathologisch-anatomische und mineralogisch-röntgenographische Untersuchungen an Silikoselungen. In: Über die Silikose. Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich **92**, Beih. 3/4, 143 (1947). — Burke, H. E., and P. F. Kerr: The nature of mineral particles in sputum and ash of the lungs of silicotics. J. Industr. Hyg. **20**, 535 (1938). — Gärtner, H.: (1) Über Röntgen-Feinstrukturuntersuchungen an Steinstaublungen. Arch. Gewerbepath. **9**, 634 (1939). — (2) Röntgen-Feinstrukturuntersuchungen an Porzellanstaublungen. Arch. Gewerbepath. **10**, 151 (1940). — (3) Über Lungenbefunde bei einem Korundschmelzer. Z. inn. Med. **2**, 761 (1947). —

Gardner, L. U.: Pathology of so-called acute silicosis. Amer. J. Publ. Health **23**, 1240 (1933). — Glauser, A.: Vergleich des Mineralbestandes in Staub aus Silikotikerlungen und aus dem bearbeiteten Gestein. In: Über die Silikose. Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich **95**, Beih. 2/3, 102 (1950). — King, E. J., B. A. Maguire and G. Nagelschmidt: Further Studies of the Dust in Lungs of Coal-Miners. Brit J. Industr. Med. **13**, 9 (1956). — Lochtkemper, J., u. L. Teleky: Studien über Staublunge. II. Mitt.: Die Staublunge in einzelnen besonderen Betrieben und bei besonderen Arbeiten. Arch. Gewerbepath. **3**, 600 (1932). — Pfefferkorn, G.: Vergleichende Untersuchungen über den Mineralinhalt von Silikoselungen. Arch. f. Hyg. **135**, 14 (1951). — Ridell, A. R., C. M. Jephcott and D. A. Irwin: A study of a fatal case of uncomplicated silicosis. J. Industr. Hyg. **20**, 566 (1938). — Rotter, W., u. H. Gärtner: Über eine Pneumokoniose bei einem Feldspatarbeiter. Zbl. Arbeitsmed. **4**, 35 (1954). — Schött, C. G.: Kasuistische Beiträge zur akuten Silikose auf Grund von Erfahrungen in der saarländischen Industrie. Diss. Homburg 1953. — Sundius, N., A. Bygdén u. T. Bruce: Der Staubinhalt einer silikotischen Lunge eines Steingutarbeiters. Ber. dtsch. keram. Ges. **17**, 73 (1936). — Symanski, H. J.: Bemerkenswerte Fälle von Silikose und ihre Verhütung. Zbl. Gewerbehyg. **16**, 139 (1939). — Uehlinger, E.: (1) Die akute Silikose des Sarganser Beckens. Schweiz. Z. Path. **12**, 150 (1949). — (2) Die akute Staublunge. In Jötten-Gärtner, Die Staublungenerkrankungen, S. 134. Darmstadt: Theodor Steinkopff 1950.

Prof. Dr. H. Gärtner, Homburg (Saar), Inst. f. Hygiene u. Bakteriologie d. Univ.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 147—157 (1956)

Aus der medizinischen Abteilung des Provinzialkrankenhauses Hämeenlinna
(Vorsteher: Dozent M. Savilahti)
und aus dem Institut für Arbeitshygiene in Helsinki (Vorsteher: Prof. Dr. Leo Noro)

Mehr als 100 Vergiftungsfälle durch Benzol in einer Schuhfabrik

Beobachtungen über hämatologische Symptome und Krankheitsverlauf während eines Jahres

Von

M. Savilahti, Hämeenlinna

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 16. August 1956)

Im April 1955 wurden im Krankenhaus 2 Patienten wegen aplastischer Anämie ähnelnder Blutkrankheit und Blutungen aufgenommen. Da beide im gleichen Betrieb, einer Schuhfabrik arbeiteten, wurde der Verdacht wach, daß es sich um irgendeine Vergiftung handle. Es wurde in der Tat ermittelt, daß beide in einem Arbeitssaal beschäftigt waren, wo in Benzol aufgelöster Gummikleber verwendet wurde, und daß die vor einem halben Jahr vorgenommenen Luftanalysen an 3 Arbeitspunkten einen Benzolgehalt von 318—433—470 ppm ergeben hatten, die Maximalgrenze der als unschädlich erachteten Konzentration vielfach überschreitend[3,15]. Da Anlaß zur Vermutung vorlag, daß die Anzahl der Vergifteten größer sei, beschloß man das gesamte Personal zu untersuchen. In der Tat zeigte es sich, daß sich darunter über 100 solche Personen befanden — eine der höchsten derartigen Zahlen, die je im Schrifttum angegeben worden sind.

Seitdem Santeson 1897 die ersten Vergiftungsfälle dargestellt hat, ist der Umfang des diese Frage behandelnden Schrifttums bereits auf mehrere Hundert Veröffentlichungen angeschwollen. Bezüglich der hämatologischen Symptome und insbesondere der Krankheitsprognose machen die verschiedenen Forscher immer noch voneinander abweichende Angaben, weshalb die Veröffentlichung eines so umfangreichen, einheitlich untersuchten Materials angebracht sein dürfte.

Die Untersuchung umfaßte Anamnese, physikalische Untersuchung sowie folgende Blutproben: Senkungswert, Hämoglobinbestimmung, Zählung der roten und weißen Blutzellen sowie der Thrombocyten und Differenzierung der weißen Zellen. Da die aus verschiedenen Quellen stammenden Normalwerte voneinander abweichen, zog man es vor, ein Vergleichsmaterial aus dem gleichen Laboratorien zu verschaffen. Dieses enthält die Resultate der Blutuntersuchung an 100 gesunden Männern und 100 gesunden Frauen, die also von den gleichen Personen und mit dem gleichen Instrumentar wie diejenigen für das Patientenmaterial ermittelt

worden sind. Zehn Patienten wurden zur Untersuchung und Therapie im Krankenhaus aufgenommen. Die Zahl der Untersuchten betrug 147, davon 98 Frauen und 49 Männer.

Laut der Anamnese hatten die subjektiven Symptome der Intoxikation fast ausnahmslos erst im Winter 1955 eingesetzt, trotzdem der gleiche Leim in der Fabrik bereits seit 1941 im Gebrauch war und der größte Teil der Arbeiter schon jahrelang, einige mehr als 20 Jahre in der Fabrik beschäftigt waren. Sicherer Aufschluß darüber, weshalb die Krankheit erst jetzt ausbrach, wurde nicht erhalten. Die Entlüftung dürfte im erwähnten Winter mangelhafter als sonst gewesen sein.

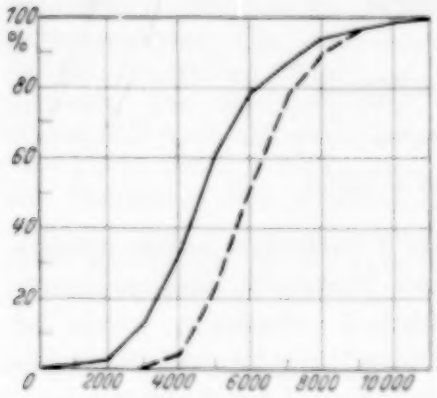


Abb. 1. Leukocyten. Prozentuale Verteilung nach der Zahl der Leukocyten. ——— Belegschaft der Schuhfabrik, — — — Vergleichspersonen

Leukopenie ist als wichtigstes und zeitigstes Symptom der Intoxikation angesehen worden[17, 21, 24], obwohl einige Forscher später anderer Meinung gewesen sind[11]. Die niedrigste Leukocytenzahl im vorliegenden Material betrug 700, und schwere Leukopenie — Werte unter 3000 — war in 18 Fällen zu beobachten. Der Vergleich mit dem Normalmaterial ist in Form von Verteilungskurven dargestellt worden (Abb. 1). Es ist unmöglich, in Einzelfällen eine scharfe Grenze zwischen pathologisch und normal zu ziehen, doch wird die Zahl der pathologischen Fälle sicherlich nicht zu hoch, wenn solche Fälle mitgezählt werden, in denen die Zahl der Leukocyten weniger als 4000 beträgt. Demgemäß war Leukopenie in 47 Fällen, d. h. in 32% zu beobachten. Nach einigen Forschern kann die Zellenzahl im Blut im Anfangsstadium der Krankheit größer als gewöhnlich sein[14], und in einer späteren Phase können auch deutliche Leukämien angetroffen werden[2, 4, 8, 14, 16, 18, 26, 27]. Im vorliegenden Material war die höchste Leukocytenzahl 10200, wobei es sich um eine Schwangere im 8. Monat handelte.

Da Benzol in erster Linie als Knochenmarktoxin angesehen wird[25], wäre es zu erwarten, daß die Abnahme der Leukocyten hauptsächlich auf Kosten der Neutrophilen stattfände. Neutropenie ist auch von vielen als charakteristisch für die Krankheit erachtet worden[29, 33], während andere nichts vom Normalen Abweichendes in der Differenzierung der weißen Blutzellen festgestellt haben[11, 13]. Ich habe den Vergleich bezüglich der relativen Zahl der neutrophilen Zellen sogar auf zwei verschiedenen Wegen vorgenommen: einmal zwischen der Belegschaft der Schuhfabrik und dem Normalmaterial sowie zum zweiten zwischen 2 Gruppen des Materials von der Schuhfabrik, nämlich

einerseits den an Leukopenie erkranktenPersonen und andererseits denjenigen, die eine normale Zellenzahl aufwiesen. Die Verteilung der Fälle mit Rücksicht auf die relative Zahl der Neutrophilen ist aus Abb. 2 ersichtlich. Eine Verschiebung der Verteilungskurve nach links ist gleichbedeutend mit einer relativen Abnahme der Neutrophilen.

Der erste Vergleich zeigt, daß die Angestellten der Schuhfabrik vermutlich etwas weniger neutrophile Zellen als gesunde Personen haben; nach dem 2. Vergleich ist der Prozentsatz der neutrophilen Zellen bei den an Leukopenie Erkrankten auch ein wenig kleiner als bei

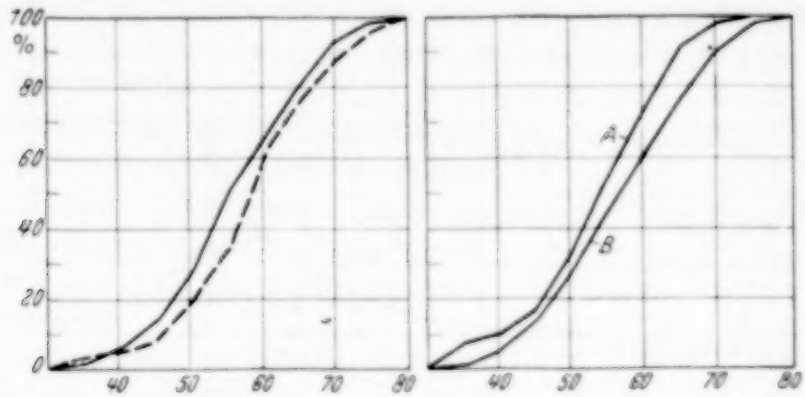


Abb. 2. Neutrophile Zellen. Prozentuale Verteilung nach der relativen Zahl der neutrophilen Zellen. ——— Belegschaft der Schuhfabrik, – – – – Vergleichspersonen. *A* Arbeiter der Schuhfabrik mit weniger als 4000 Leukocyten; *B* Arbeiter der Schuhfabrik mit mehr als 4000 Leukocyten

denjenigen, die eine normale Leukocytenzahl haben. Irgendwelche deutliche Hinweise darauf, daß die Leukopenie bei Benzolvergiftung in erster Linie auf eine Abnahme der neutrophilen Zellen zurückzuführen sei, liefert das vorliegende Material nicht. Benzol scheint in beinahe gleichem Maße für die Neubildung von Lymphocyten schädlich zu sein.

Die Zunahme der eosinophilen Zellen ist von einigen Forschern als kennzeichnend für die Benzolvergiftung angesehen worden[10,24]. Im vorliegenden Material waren die Zahlen der Eosinophilen wie folgt:

Eosinophile (%)	0—2	2,5—4	4,5—6	6,5—8	8,5—10	10,5—15,5
Zahl der Fälle	60	50	16	9	6	3

Eosinophilie von mehr als 6% wurde also bei 18 Personen, im Vergleichsmaterial nur bei 3 von 100 festgestellt. Die größte Zahl, 15,5%, wurde bei dem einzigen Fall mit tödlichem Ausgang gefunden. Die Gesamtzahl der Leukocyten war normal in 12 solchen Fällen, in denen Eosinophilie festgestellt wurde. Es liegt somit keine relative Eosinophilie vor, sondern eine absolute Zunahme der Zellen, die bereits vor der Leukopenie in Erscheinung treten kann. Die anderen Blutzellenarten waren jedoch in diesen Fällen vermindert; Eosinophilie als einziges hämatologisches Symptom ist somit nicht festgestellt worden.

Es ist behauptet worden, daß die Monocyten im frühen Stadium der Intoxikation zunehmen[10], aber im vorliegenden Material konnte nichts von den normalen Verhältnissen Abweichendes in den Prozentzahlen der Monocyten oder der basophilen Zellen beobachtet werden. *Die Differentialzählung der weißen Blutzellen ist somit von sehr wenig Nutzen beim Untersuchen vermuteter Benzolvergiftungsfälle.*

Anämie ist im allgemeinen als Zeichen einer weit fortgeschrittenen Vergiftung angesehen worden; später hat man jedoch festgestellt, daß

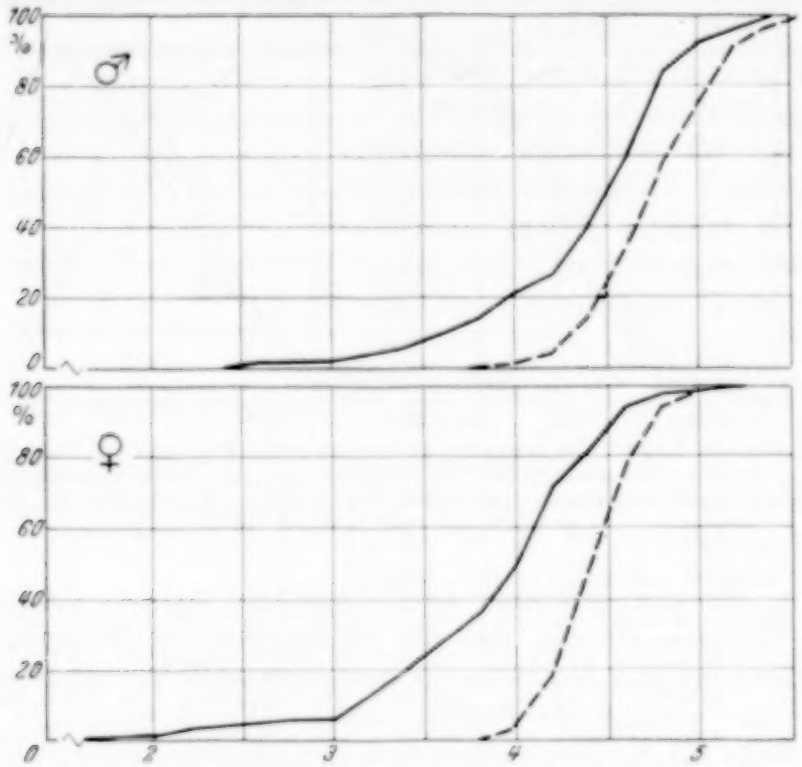


Abb. 3. Erythrocyten. Prozentuale Verteilung nach der Zahl der Erythrocyten. ——— Belegschaft der Schuhfabrik, – – – – – Vergleichspersonen

sie auch das erste Symptom sein kann[11]. Nach mehreren Forschern ist sie makrocytärer Art[11,12,23]. Wie später dargestellt werden wird, betrug der Farbindex auch im vorliegenden Material zumeist mehr als 1,0, weshalb die Anzahl der roten Blutzellen eine bessere Bewertungsgrundlage der Anämie als der Hämoglobingehalt ist.

Abb. 3 stellt die Verteilung der Fälle nach der Zahl der roten Blutkörperchen im Untersuchungsmaterial und im Vergleichsmaterial dar, und zwar für Frauen und Männer getrennt. Leichte Anämien mit einer Erythrocytenzahl von 3—4 Mill. kommen verhältnismäßig reichlich vor. Sieben Patienten haben eine schwerere Anämie; die niedrigste Zahl der roten Blutkörperchen beträgt 1,7 Mill. Nehmen wir als untere Grenze des normalen Zustandes 4 Mill. Erythrocyten an, so werden

voraussichtlich einige leichte Anämiefälle unter die Gesunden gezählt, insbesondere unter den Männern, da aber auch im Vergleichsmaterial 2,5% etwas weniger als 4 Mill. rote Blutzellen hatten, wird andererseits vielleicht auch dieser oder jener Gesunde zu den anämischen Personen gezählt. Es dürfte unmöglich sein, eine genauere Grenze zu ziehen. Insgesamt 50 der Untersuchten hatten weniger als 4 Mill. Erythrocyten, und wenn hierzu 1 Fall mit deutlicher hypochromer Anämie (Hb 66% bei einer männlichen Person) hinzugefügt wird, ergibt sich als Zahl der anämischen Personen 51, d. h. 35% der Untersuchten.

Nach dem Farbindex verteilen sich die Anämiefälle wie folgt:

Farbindex	0,8—0,99	1,0—1,19	1,2—1,39	1,4—1,55
Zahl der Fälle	4	34	11	2

Die Anämie war also im allgemeinen hyperchromer Art, am deutlichsten in den schweren Fällen. Andererseits wiederum wurde die einzige typisch hypochrome Anämie bei dem Fall mit tödlichem Ausgang angetroffen.

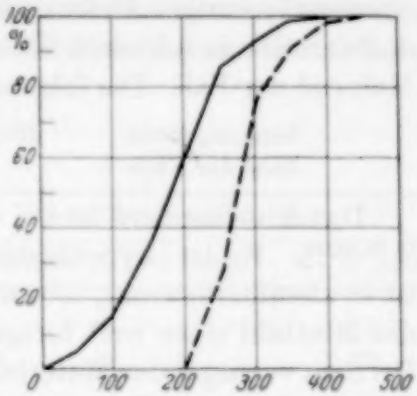


Abb. 4. Thrombocyten. Prozentuale Verteilung nach der Zahl der Thrombocyten. ——— Belegschaft der Schuhfabrik, — — — Vergleichspersonen

Thrombopenie ist als selteneres Symptom als die vorerwähnten angesehen worden[11, 24], nach einigen Forschern nur in schweren Fällen vorkommend, nach anderen wiederum ein übliches[12, 13, 22, 32] und sogar ganz regelmäßiges Symptom bei chronischen Benzolvergiftungen. In Abb. 4 ist wieder die Verteilung des Materials nach der Zahl der Thrombocyten dargestellt. Insgesamt 91 Personen, d. h. 62%, hatten weniger als 200000 Thrombocyten, während sich im Normalmaterial solche Fälle nur auf 2% beliefen. Leukopenie wurde bei 32% und Anämie bei 35% festgestellt, womit nach dem vorliegenden Material *Thrombopenie das üblichste und oft das einzige hämatologische Symptom der chronischen Benzolvergiftung ist.*

In diesem Zusammenhang dürfte es angebracht sein, die Blutungen zu berühren, die bereits nach SANTESON ein charakteristisches sichtbares Zeichen der Krankheit sind. In meinem Material kamen Blutungen bei 33 Patienten, subcutane Blutergüsse 18mal, Nasenbluten 16mal, Bluten des Zahnfleisches 12mal und verlängerte oder außergewöhnlich reichliche Menstruation 12mal vor. Keine der Personen mit Thrombocyten in normaler Anzahl hatte Blutungen, wogegen sie sich verhältnismäßig oft bei einer Zellenzahl zwischen 150000—200000 zeigten und andererseits wieder bei etwa 10 Patienten mit weniger als 100000 Zellen fehlten; die niedrigste Zellenzahl ohne Blutungen war 4000, bei einem

zweiten Patienten 8000. Es bestand somit keine deutliche Korrelation zwischen der Thrombocytenzahl und der Neigung zur Blutung. Als Ursache der Blutungen hat man auch außer der Thrombopenie die Schädigung der Gefäßwandungen angesehen[20, 28], worauf auch das vorliegende Material hinweist.

Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie konnte oft allein festgestellt werden, und zwar handelte es sich zumeist um das letztgenannte Symptom. Bei stärkeren Vergiftungen waren gewöhnlich 2 oder auch 3 Zellarten in ihrer Anzahl vermindert. Alle möglichen Kombinationen wurden angetroffen; deren Frequenz ist in Tabelle 3 wiedergegeben. Die schwersten Vergiftungsfälle gehören im allgemeinen der 1. Gruppe an.

Dem Senkungswert ist meist wenig Aufmerksamkeit zugewandt worden; in einigen Untersuchungen hat man die Beobachtung gemacht, daß derselbe in schweren Fällen hoch ist[13]. Dies ist auch im vorliegenden Material der Fall. Die folgenden erhöhten Werte sind gemessen worden:

Senkungswert	20—40 mm	41—80 mm	über 80 mm
Zahl der Fälle	23	5	4

Das *Knochenmark* ist bei dieser Krankheit sehr wechselnder Art[1, 5, 7, 12, 19, 23, 24]. Es ist hypoplastisch, manchmal ganz aplastisch; mitunter ist es ziemlich normal, mitunter sehr lebhaft aktiv, obgleich der Patient das Blutbild einer weit fortgeschrittenen aplastischen Anämie aufweist. Bei dem vorliegenden Material wurde das Knochenmark nur in verhältnismäßig seltenen Fällen, in denen der sieben am schwersten erkrankten Personen untersucht; das dabei erzielte Resultat entspricht dem Obengesagten. Einmal war das Punktat beim ersten Mal nahezu leer; 4 Monate darauf war es zellenreich, trotzdem die Anämie in schwerem Grad fortdauerte. Bei 2 Patienten war das Knochenmark zellenarmer als gewöhnlich, bei den anderen ziemlich normal oder lebhafter als normal (u. a. kurz vor dem Exitus, bei dem Fall mit tödlichem Ausgang).

In der hier untersuchten Fabrikanlage wird in 3 Stockwerken gearbeitet. Bezüglich der verschiedenen Stockwerke sind die Ergebnisse der Untersuchung wie folgt:

Tabelle 1

	Untersuchte Personen	Gesunde	Kranke	Kranke %
Arbeitssaal im Erdgeschoß . . .	39	18	21	54
Arbeitssaal im 1. Stock	37	16	21	59
Arbeitssaal im 2. Stock	71	6	65	91
	147	40	107	73

Die Zahl der Erkrankten unter den im 2. Stock Arbeitenden war also deutlich höher als in den anderen Arbeitssälen; ferner stammen die

schwereren Krankheitsfälle fast alle aus diesem Stockwerk. In diesem sind also die gesundheitlichen Verhältnisse schlechter als anderswo gewesen.

Wenn man betrachten will, inwiefern *Alter*, *Geschlecht* oder *Dauer der Beschäftigung* von Einfluß auf die Erkrankung ist, muß der 2. Stock aus den Berechnungen ausgeschlossen werden, da dort fast alle Personen krank waren. Das Folgende bezieht sich somit nur auf die Arbeiterschaft des Erdgeschosses und des 1. Stocks.

Die Erkrankten waren 16—66 Jahre alt, mittleres Alter 36 Jahre, die Gesunden 18—66 Jahre, mittleres Alter 36 Jahre. Das Alter scheint somit ohne Bedeutung in dieser Hinsicht zu sein.

Von 41 Frauen erkrankten 24 und von 35 Männern 18; es ist somit kein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellbar.

Nach der Dauer der Beschäftigung in der Fabrik kann die Arbeiterschaft wie folgt gruppiert werden:

Tabelle 2

	Dauer der Beschäftigung		
	2—12 Monate	1—2 Jahre	2—27 Jahre
Kranke	5	6	31
Gesunde	6	5	23

Aus diesen Ziffern kann man schließen, daß eine Beschäftigung von 2 Monaten Dauer in stark benzolhaltiger Luft hinreichend zum Auftreten der Intoxikation ist. Unter den erst seit kurzer Zeit Beschäftigten finden sich relativ fast gleich viele Erkrankte wie unter denjenigen, die seit langer Zeit der Belegschaft angehört haben. Eine der am allerschwersten erkrankten Personen war seit 6 Monaten in der Fabrik tätig.

Es ist im allgemeinen festgestellt worden, daß die Krankheit eine Dauer von Monaten und sogar von Jahren hat[9, 13, 24, 27, 31]. Die Todesgefahr ist verhältnismäßig hoch, beispielsweise hatten von den während der Jahre 1913—1928 in Deutschland veröffentlichten 164 Fällen 27 tödlichen Ausgang[6]. Das trostloseste Material in dieser Hinsicht hat Nilsby dargestellt, indem von 7 in Pflege genommenen Patienten 6 starben. Ein zweites schwedisches Material[13] wiederum weist nur 2 Todesfälle unter 60 Erkrankten auf. In einem amerikanischen, noch umfangreicheren Material[9] waren im Verlauf von wenigstens 2 Jahren überhaupt keine Todesfälle zu verzeichnen. Die hohen Sterblichkeitszahlen werden in den aus Krankenhäusern mitgeteilten Krankengut angetroffen, die ausschließlich schwere Fälle enthalten, während dagegen bei den durch Gruppenuntersuchungen am Arbeitsort festgestellten

Erkrankungen, welche auch die leichteren Fälle einschließen, die Sterblichkeit gering ist. Von der endgültigen Besserung der Patienten kann man nicht leicht überzeugt sein, da sich noch nach 12jähriger Beobachtung Symptome zeigen können[18]; mitunter erscheinen auch die Symptome in der Tat erst nach einer langen Latenzzeit[14, 30]. Vom Standpunkt der Versicherungsgesetzgebung ist dies sehr wichtig, und in Schweden z. B. sind als Berufskrankheiten solche Blutkrankheiten entschädigungsberechtigt, die als wahrscheinlich auf Benzol zurückführbar erachtet werden, falls die betreffende Person während der letztvergangenen 10 Jahre dem Einfluß dieser Substanz ausgesetzt gewesen ist.

Die Entwicklung der Krankheit im vorliegenden Material wird in Tabelle 3 betrachtet. Hieraus geht hervor, daß die schwerste Gruppe 1 auch bezüglich der Dauer der Krankheit am ungünstigsten ist. Nur ein einziger Fall hat sich im Verlaufe des 1. Monats erholt, während wieder z. B. bei den Thrombopeniefällen (Gruppe 7) dies bei den meisten Patienten der Fall war. Die leichten Fälle der Gruppen 5 und 6, Anämie oder Leukopenie allein, sind in ihrer Prognose nicht gleich gut. Obwohl das ursprüngliche Symptom in $^1/_2$ Jahr verschwunden ist, sind als neues Symptom bei 5 Patienten Thrombopenie, Leukopenie oder beide hervorgetreten.

Von 107 als krank festgestellten erholten sich somit im Verlauf des 1. Monats nahezu die Hälfte und während 3 Monaten etwa 70%. Danach haben sich nur wenige völlig erholt, und selbst nach 12 Monaten haben 21 Patienten ein in irgendeiner Beziehung pathologisches Blutbild. Eine Person befindet sich im Augenblick in Krankenhausbehandlung; 1 Patient ist verstorben; bei den anderen sind die Symptome verhältnismäßig leicht: Erythrocyten mehr als 3,5 Mill., Leukocyten mehr als 3000 und Thrombocyten nur bei 2 Personen weniger als 100000, niedrigste Zahl 80000. Von den Anämien sind nach 1 Jahr 16% nicht behoben, von den Leukopenien 18% und von den Thrombopenien 15%.

Tabelle 3. *Anzahl der als krank Festgestellten bei der ersten Untersuchung (0 Monate) sowie bei den Nachuntersuchungen 1, 3, 6, 9 und 12 Monate später. Die Fälle sind nach dem hämatologischen Befund bei der ersten Untersuchung gruppiert*

	Monate					
	0	1	3	6	9	12
1. Anämie, Leukopenie, Thrombopenie	31	30	22	15	13	11
2. Leukopenie, Thrombopenie	8	6	3	2	2	1
3. Anämie, Thrombopenie	11	7	5	3*	3	2
4. Anämie, Leukopenie	1	1	1	1	1	1
5. Anämie	8			3	3	3
6. Leukopenie	7			2	2	1
7. Thrombopenie	41	17	2	3	2	2
	107	61	33	29	26	21

* ein Patient ist verstorben

Die bei der 1. Untersuchung symptomfrei Befundenen wurden nach $^1/_2$ Jahr aufs Neue untersucht. Es fanden sich 27 derselben zur Untersuchung ein, 24 davon waren weiterhin gesund, während 3 eine leichte Thrombopenie oder Leukopenie aufwiesen, die sich in einigen Monaten besserte. Mit Einschluß dieser Fälle beläuft sich die Gesamtzahl der Erkrankten auf 110.

Es sei ferner erwähnt, daß 3 der Patienten zur Zeit der Feststellung der Krankheit im 8. Monat schwanger waren; die am schwersten Erkrankte von diesen Patientinnen hatte folgendes Blutbild: Hb 57, Erythro 2,2 Mill., Leuko 1200 und Thrombo 8000. Die Entbindung verlief bei allen störungsfrei, ebenso die Entwicklung des Kindes. Bei 3 weiteren Personen begann die Schwangerschaft in einem frühen Abschnitt der Beobachtungsperiode, und auch diese haben normal geboren.

Es hat sich gezeigt, daß die chronische Benzolvergiftung aller *Therapie* trotzt. Durch Bluttransfusionen läßt sich gegebenerweise die Anämie vorübergehend beheben, aber die übliche antianämische medizinische Behandlung bringt keine Hilfe. Auch bei den vorliegenden Patienten wurden eifrig Transfusionen ausgeführt; einer derselben erhielt solche ein ganzes Jahr hindurch. Lebertherapie wurde zu Beginn bei einigen versucht, da sich aber keinerlei reticulocytäre Reaktion einstellte, wurde sie aufgegeben. Cortison und ACTH wurde etwa 20 Patienten verabreicht, aber es wurde kein deutlicher Einfluß auf die Blutzusammensetzung oder auf die Blutungen beobachtet. Der subjektive Zustand besserte sich allerdings bei einigen. Die wichtigste Maßnahme ist selbstverständlich das Entfernen des Patienten aus dem Wirkungsbereich des Benzols. In der besagten Fabrik wurde auch der Kleber sofort nach dem Entdecken der Vergiftungen aus dem Gebrauch genommen. Krankenhausaufenthalt oder Krankenurlaub im Heim war bei 16 Patienten notwendig; 4 derselben waren sogar 10 Monate vom Arbeitsplatz abwesend.

Zusammenfassung

Im April—Mai 1955 wurden 147 Arbeiter einer Schuhfabrik untersucht. In der Fabrik war in Benzol gelöster Kleber während mehr als 10 Jahren benutzt worden, und im Herbst 1954 war an den Arbeitsplätzen ein Benzolgehalt von etwa 400 ppm gemessen worden.

Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen wurden mit den entsprechenden Werten von 200 in den gleichen Laboratorien untersuchten gesunden Personen verglichen.

Leukopenie wurde bei 47 Personen, d. h. bei 32% der Untersuchten festgestellt. Die relative Zahl der neutrophilen und basophilen Zellen sowie der Monocyten war nahezu die gleiche wie bei den Gesunden,

aber Eosinophilie in einem Maße über 6% wurde in 18 Fällen erbracht, im Vergleichsmaterial nur in 3 Fällen von Hundert.

Anämie wurde bei 51 Personen, d. h. bei 35% festgestellt. In nur 1 Fall war diese deutlich hypochrom, bei den meisten dagegen hyperchrom. Der Farbindex betrug bei 13 Personen 1,20—1,55.

Thrombopenie war das häufigste Symptom, und zwar wurde es bei 91 Personen, d. h. bei 62% der Untersuchten festgestellt. 33 Patienten hatten hämorrhagische Symptome. Eine deutliche Korrelation zwischen der Neigung zu Blutungen und der Thrombopenie war nicht vorhanden.

Hämatologische Veränderungen fanden sich bei insgesamt 107 Personen, d. h. 73% der Untersuchten. Anämie, Leukopenie und Thrombopenie gleichzeitig ergaben sich bei 31 Patienten und 2 dieser Symptome gleichzeitig bei 20; die übrigen wiesen nur ein Symptom auf, und zwar am häufigsten Thrombopenie.

Der Senkungswert war in schweren Fällen sogar sehr hoch ohne feststellbare Infektion.

Alter und Geschlecht waren ohne Bedeutung in bezug auf die Erkrankungsfrequenz.

Von den vergifteten Personen starb eine 5 Monate nachdem die Krankheit festgestellt wurde. Symptomfrei wurden innerhalb 1 Monat 45, im Verlauf von 3 Monaten 74 Personen. Danach haben sich nur noch wenige Patienten erholt; nach 1 Jahr befindet sich 1 Patient im Krankenhaus und bei 20 anderen sind hämatologische Symptome, allerdings verhältnismäßig leichte, anzutreffen. Die beste Prognose hatten die Fälle mit Thrombopenie als einzigem Symptom.

10 Patienten waren der Krankenhausbehandlung unterzogen und 6 erhielten Krankenurlaub im Heim. Vier Patienten waren 10 Monate von der Arbeit abwesend.

Außer Bluttransfusionen wurde bei etwa 20 Patienten eine Cortison- und ACTH-Therapie ohne deutlichen Einfluß auf das Blutbild versucht.

Drei der vergifteten Personen, eine davon recht schwer erkrankt, waren im 8. Monat schwanger. Bei allen verlief die Entbindung ohne Komplikationen.

Literatur

[1] Anderson, D. H.: Benzene poisoning with hyperplasia of the bone marrow. Amer. J. Path. **10**, 101 (1934). — [2] Bernard, J., et L. Braier: Les leucoses benzeniques. Pros. III Internat. Congr. Hematol. 21.—25. Aug. 1950, S. 251. — [3] Bowditch, M., and H. B. Elkins: Chronic exposure to benzene (benzol.). I. The industrial aspects. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **21**, No 8 (1939). — [4] Delore, P., et Borgomano: J. Méd. Lyon **9**. 227 (1928) Ref. nach v. W. F. Oettingen, Toxity and potential dangers of aliphatic and aromatic hydrocarbons. — Publ. Health

Bull. No 255. Federal security agency, U. S. public health service. Washington 1940. — [5] Dimmel, H.: Über die Klinik der chronischen Benzolvergiftung. Arch. Gewerbepath. **4**, 414 (1933). — [6] Engelhardt, E. W.: Arch. Gewerbepath. **1**, 479 (1931). Ref. nach Rejsek u. Rejsková. — [7] Erf, L. A., and C. P. Rhoads: The hematological effects of benzene (benzol) poisoning. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **21**, 421 (1939). — [8] Galavotti, B., and F. M. Troisi: Erythro-leucemic myelosis in benzene poisoning. Brit. J. Industr. Med. **7**, 79 (1950). — [9] Goldwater, L. J., and M. P. Tewksbury: Recovery following exposure to benzene (benzol). J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **23**, 217 (1941). — [10] Greenburg, L.: Benzene poisoning as an industrial hazard. U. S. Publ. Health Rep. **41**, 1357, 1410, 1516 (1926). — [11] Greenburg, L., M. R. Mayers, L. J. Goldwater and A. R. Smith: Benzene (benzol) poisoning in the rotogravure printig industry in New York city. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **21**, 395 (1939). — [12] Hagtvet, J.: Benzolforgiftning. Nord. Med. **37**, 546 (1948). — [13] Helmer, J.: Et 60-tal fall av kronisk benzolförgiftning vid gummifabrik. Nord. Med. **21**, 288 (1944). — [14] Hunter, F. T.: Chronic exposure to benzene (benzol). II. The clinical effects. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **21**, 331 (1939). — [15] Hunter, D., R. Milton, K. M. A. Perry, H. J. Barrie, J. F. Loutit and T. S. Marshall: Investigations for signs of benzene intoxication in workers using aeroplane dope and rubber solvents. Brit. J. Industr. Med. **1**, 238 (1944). — [16] Kristenson, A.: Fall av akut leukos, beroende på benzolförgiftning. — Sv. Läkartidn. **49**, 844 (1952). — [17] Lejeune, E.: Schweiz. med. Wschr. **1936**, 914. Ref. nach v. Oettingen. — [18] Lignac, G. O. E.: Krankh.forsch. **9**, 403 (1932). Ref. nach D. Hunter und Mitarbeiter. — [19] Mallory, T. B., E. A. Gall and W. J. Brickley: Chronic exposure to benzene (benzol). III. The patologic results. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **21**, 355 (1939). — [20] Mitnik, P., u. S. Genkin: Arch. Gewerbepath. **2**, 457 (1931). Ref. nach v. Oettingen. — [21] Newton, C. R.: Industrial blood poisons. J. Amer. Med. Assoc. **74**, 1149 (1920). — [22] Nikulina, M., u. A. Titowa: Arch. Gewerbepath. **5**, 201 (1934). Ref. nach v. Oettingen. — [23] Nilsby, I.: Kronisk benzolförgiftning inom skoindustrien. Nord. Med. **42**, 1225 (1949). — [24] Odfelt, C.-O.: Benzene poisoning. Acta med. scand. (Stockh.) **119**, 380 (1944). — [25] Pappenheim, A.: Wien. klin. Wschr. **1913**, 48. Ref. nach v. Oettingen. — [26] Penati, F., e E. C. Vigliani: Rass. Med. appl. Lav. industr. **9**, 355 (1938). Ref. nach D. Hunter und Mitarb.— [27] Rejsek, K., u. M. Rejsková: Long term observation of chronic benzene poisoning. Acta med. scand (Stockh). **152**, 71 (1955). — [28] Santesson, C. G.: Arch. Hyg. **31**, 336 (1897). Ref. nach v. Oettingen. — [29] Selling, L.: Bull. Johns Hopkins Hosp. **21**, 33 (1910). — Beitr. path. Anat. **51**, 576 (1911). Ref. nach v. Oettingen. — [30] Smith, A. R.: Benzol poisoning-delayed. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **27**, 118 (1945). — [31] Stenstam, T.: Benzol and the blood picture. Acta med. scand. (Stockh.) **112**, 111 (1942). — [32] Teleky, L., u. E. Weiner: Klin. Wschr. **3**, 226 (1924). Ref. nach v. Oettingen. [33] Winslow, C. E. A.: Summary of the national safety council study of benzene poisoning. J. Industr. Hyg. **9**, 60 (1927).

Dozent Dr. M. Savilahti, Provinzialkrankenhaus Hämeenlinna, Finnland

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 158—170 (1956)

Aus der Pharmakologischen Abteilung (Dr. H. Antweiler) der Silikoseforschung der Rheinpreussen AG für Bergbau und Chemie (Priv.-Doz. Dr. G. Worth)

Zur Frage der biologischen Wirksamkeit von Poly-Kieselsäuren unterschiedlichen Polymerisationsgrades

Untersuchungen zur Silikosepathogenese

Von

Friedrich Siehoff, Moers, und Hubert Antweiler, Homberg a. Niederrh.

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 8. September 1956)

In neueren Arbeiten zur Silikosepathogenese sind verschiedene Formen gelöster Kieselsäure auf ihre biologische Wirksamkeit hin untersucht worden (Holt und Mitarbeiter, Antweiler (1), (2), (3), Klosterkötter (1), (2), (3), Lühning). Dabei hat sich gezeigt, daß im Tierexperiment offensichtlich nur die höher polymerisierten Formen, die nicht mehr mit der Ammoniummolybdatreaktion erfaßt werden, wirksam sind. Und zwar wurde die Wirkung der gelösten Kieselsäure in den bisher bekannten Versuchen meist als Veränderung der Eiweißkörper und vorwiegend als Denaturierung gedeutet.

Kürzlich berichteten allerdings Schwarz und Baronetzky (1956) und Kersten und Staudinger (1956) auch über stoffwechselschädigende Wirkungen monomerer Kieselsäuren, nachgewiesen am beschleunigten hydrolytischen Abbau der Ribonucleinsäuren in vitro, wobei die Phosphorsäure vermutlich durch Mono-Kieselsäure ersetzt werde, und außerdem an der Herabsetzung der endogenen Atmung von Leberhomogenat im Warburg-Versuch. Diese Befunde sind aber hinsichtlich der ständig im Stoffwechsel vorhandenen Mono-Kieselsäure, auch bei Beachtung der quantitativen Verhältnisse, nicht ohne weiteres verständlich.

Faßt man die uns interessierenden jetzt gesicherten chemischen Fakten, die seit den ersten Kieselsäure-Dialyseversuchen von Graham (1861) im wesentlichen von Mylius und Groschuff (1906), Rabinowitsch und Laskin (1928), Willstätter, Kraut und Lobinger (1), (2), (3), Hurd und Merz (1946), Alexander, Heston und Iler (1954) und von Lühning (1954) erarbeitet wurden, kurz zusammen, so ergibt sich folgendes: Die Polymerisation molekular gelöster Kieselsäure bis zur kolloidalen Größenordnung, $n \cdot Si(OH)_4 \rightarrow (SiO)_2 \cdot n + 2nHO_2$, beginnt erst oberhalb einer Konzentration von 0,01% und zwar so, daß in den Lösungen immer ein Gehalt von etwa 0,01% in molekular gelöster bzw.

oligomerer Form (Di-, Tri-, usw. bis eventuell Penta-Kieselsäure) unverändert bleibt. Umgekehrt depolymerisieren ursprünglich als reine Poly-Kieselsäure vorliegende Lösungen wieder durch Hydrolyse bis zu einem Gehalt von etwa 0,01% an Oligo-Kieselsäure. Die endgültig als Poly-Kieselsäure verbleibenden kolloidalen Kondensate (=Sole) aber machen mit zunehmender Alterung weitere Veränderungen in Richtung zum Gelzustand durch, so daß mit der Angabe des Kieselsäuregehalts einer Lösung diese nicht hinreichend charakterisiert ist. Polymerisierung und Depolymerisierung sind dabei, wie neuerlich wieder die Versuche von Baumann (1955) und Friedberg gezeigt haben, wesentlich vom p_H-Wert der Lösungen, von ihrer Temperatur und vom Gehalt an anderen Lösungspartnern, insbesondere Salzen, abhängig.

In früheren Arbeiten über biologische Wirkungen gelöster kolloidaler Kieselsäure, z. B. von Gye und Purdy (1924), von Kochmann und Maier (1930), Modell und Salzmann (1941), Holt und Osborne (1953), Holt und Bowkott (1954) und Iselin (1954) finden sich keine genauen Angaben über das Alter der benutzten Lösungen. Deshalb sind die Ergebnisse dieser Experimente nicht unbedingt miteinander und mit neueren Arbeiten auf diesem Gebiet zu vergleichen.

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen zur biologischen Wirkung der Poly-Kieselsäure erscheint es nun wichtig, festzustellen, ob sich die biologische Wirkungsintensität mit dem Grade der Alterung der Poly-Kieselsäure verändert, wie dies schon von Zuckmayer (1921) angenommen wurde. Auch Rappaport und Reifer stellten 1937 bei der Beschreibung einer Enteiweißungsmethode mit einem Kieselsäuresol bereits fest, daß die Lösung erst nach einer gewissen „Reifung" (= Trübung) Eiweißfällung bewirkte. Schimpf und Antweiler (5) beobachteten dann bei Phagocytoseversuchen, daß die hemmende Wirkung von Poly-Kieselsäure nicht nur von der Konzentration der Lösungen, sondern auch von ihrem Alter (= Polymerisationsgrad) abhing, wobei Antweiler zunächst eine Zunahme der Wirkung, später aber dann ein deutliches Nachlassen sah. Wenn der Alterungsgrad aber Bedeutung hat, ist festzustellen, in welchem Sinne die davon abhängigen Veränderungen vor sich gehen. Wir machten es uns deshalb zur Aufgabe, diese Verhältnisse näher zu untersuchen.

Zur genaueren Charakterisierung des Alterungsgrades der von uns geprüften Poly-Kieselsäuren benutzten wir die Hydrolysegeschwindigkeit, die letzthin wieder von Friedberg geprüft wurde. Als Testvorgänge für die biologische Wirkung wählten wir die Eiweißdenaturierung in vitro, gemessen an der Niederschlagsmenge, weiter die toxische Wirkung auf kleine Fische und die Beeinflussung der Stärkephagocytose in vitro durch polymorphkernige Leukocyten.

Durch den einfachen Eiweißfällungsversuch konnte ein erster, orientierender Einblick in die vorliegenden Verhältnisse gewonnen werden.

Doch benutzten wir dazu im Gegensatz zu den älteren Arbeiten nicht Albuminlösungen, sondern Serum mit den Gesamteiweißkörpern, da sich herausgestellt hat, daß Albumin von allen Eiweißfraktionen relativ am geringsten von Poly-Kieselsäure beeinflußt wird. während die Globuline wesentlich stärker ausgefällt werden. Die Bestimmung der Toxicität an Fischen ist im Falle der gelösten Kieselsäure besonders geeignet, weil es hier nicht gelingt, kleinen Säugern, wie Mäusen und Ratten, die bei den interessierenden niederen Kieselsäure-Konzentrationen nötigen Gesamtmengen parenteral beizubringen. Die Prüfung der Phagocytosebeeinflussung in vitro aber ermöglichte die Feststellung der Kieselsäurewirkung an einem relativ unkomplizierten biologischen Vorgang unter kontrollierbaren Bedingungen.

Methodik

1. Herstellung der Kieselsäurelösungen. Die geprüften Lösungen wurden aus Aerosil, einem Kieselsäureanhydrid mit einer Teilchengröße von 40—200 Å hergestellt. Dieses wurde bei einer Temperatur von maximal 80° C in Natronlauge gelöst und anschließend nach Abkühlung mit Salzsäure neutralisiert. Laugen- und Säuremengen waren so berechnet, daß der Kochsalzgehalt beim Phagocytoseversuch 0,7%, beim Eiweißversuch 0,8% und für die Fischversuche 0,58% betrug. Der zunächst noch saure p_H-Wert der Lösungen wurde für die Phagocytoseversuche mit NaOH auf 6,8, für die übrigen Versuche auf 7,3 elektrometrisch mit der Glaselektrode eingestellt. Dabei erhöhte sich der NaCl-Gehalt dann endgültig noch um einige Zehntelprozent. Die fertigen Lösungen wurden im allgemeinen im Kühlschrank bei + 4° C, bei gewünschter schneller Alterung aber auch bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Sowohl die Zubereitung wie die Aufbewahrung wurden in Polyäthylenflaschen vorgenommen, um eine zusätzliche Lösung von Kieselsäure aus Glas im alkalischen Milieu zu vermeiden. Der Kieselsäuregehalt des verwendeten bidestillierten Wassers war bei photometrischer Bestimmung mit der Ammoniummolybdatreaktion so gering, ($< 0{,}5\ \gamma$/ml), daß er bei den damitverglichenen hohen Konzentrationen unserer Lösungen vernachlässigt werden kann.

2. Kieselsäurebestimmung. Vor den Messungen wurden die zu prüfenden Lösungen durch Membranfilter (Ultrafeinfilter „grob") gezogen. um die höher polymerisierten Kieselsäurefraktionen zu entfernen. Der Gehalt der Lösungen an oligomeren Anteilen wurde dann mit der Ammoniummolybdatreaktion nach King colorimetrisch mit einem Weka-Kompensationsphotometer bei Filter BG 7 bestimmt.

Für jede Meßserie wurde eine neue Eichkurve mit abgestuften Konzentrationen von Natriumsilikofluoridlösungen aufgestellt. Der Gehalt an Poly-Kieselsäure ergab sich dann aus der Differenz zwischen dem

eingewogenen Gesamtkieselsäuregehalt der Lösungen und dem Resultat der photometrischen Bestimmung oligomerer Kieselsäure.

3. Eiweißversuche in vitro. Die Eiweißdenaturierung wurde an tierischem Serum geprüft. Und zwar wählten wir als Ausgangsmaterial Pferdetrockenserum, weil dann an den verschiedenen Versuchstagen das Serum jeweils in gleichbleibender exakter Verdünnung durch Auflösen in destilliertem Wasser hergestellt werden konnte. Die geprüften Kieselsäurelösungen wurden in bestimmtem Verhältnis zugegeben und nach Umschütteln in verschiedenen Zeitabständen die Menge des Fällungsproduktes in Raumeinheiten abgelesen.

4. Toxicitätsprüfung an Fischen. Als Testobjekt zu diesen Versuchen dienten uns Goldorfen von durchschnittlich 6—7 cm Länge, die derselben Lieferung entstammten und unter gleichen Bedingungen lebten. Zum Versuch wurden je 2 Tiere in 1 Liter der zu prüfenden Kieselsäurelösungen gesetzt, die bei diesen Experimenten nur 0,58% NaCl enthielten. Das Auftreten der ersten Integumentabschilferungen und der Eintritt des Todes wurden genau registriert. Die Prüflösungen hatten ebenso wie das sonstige Milieu der Fische Zimmertemperatur. Als Kontrolle schwammen bei jeder Versuchsreihe 2 Tiere in kieselsäurefreier, entsprechend konzentrierter Kochsalzlösung.

5. Phagocytoseversuche. Wir hielten uns mit geringen Modifikationen an die von Siess angegebene und bei Kieselsäureversuchen schon von Schimpf angewandte Methode der Messung des Phagocytoseindex bei der Phagocytose von Reisstärkekörnchen in vitro durch polymorphkernige Meerschweinchenleukocyten. Das benötigte Blut wurde nüchternen Tieren beiderlei Geschlechts, die etwa gleiches Gewicht (400—500 g) hatten und sonst in gleicher Weise gehalten wurden, durch Herzpunktion entnommen.

Die bei diesen Versuchen getesteten Kieselsäurelösungen wurden besonders vorsichtig auf ein p_H von 6,8 eingestellt, damit nach Möglichkeit keine Zunahme des NaCl-Gehalts auf über 0,8% stattfand, da die Phagocytose bei höherem NaCl-Gehalt deutlich leidet. Die in den Ergebnissen genannten Kieselsäurekonzentrationen betreffen den Gehalt der zugegebenen Lösungen. Im Präparat selbst lag dann die Kieselsäurekonzentration um etwa 10% niedriger. Die Kontrollversuche wurden mit gleichartig hergestellter, aber kieselsäurefreier NaCl-Lösung durchgeführt.

Da nicht immer alle Präparate gleich gut gelingen, fertigten wir sowohl von den Kontrollen wie von den verschiedenen Poly-Kieselsäurekonzentrationen je 4 Präparate an. Von diesem Präparat wurden 100 Zellen beurteilt, um den Phagocytoseindex in Prozent angeben zu können.

Ergebnisse

Charakterisierung der Alterungsgrade der Kieselsäure. Die benutzten Poly-Kieselsäurelösungen wurden, wie beschrieben, mit einem Gehalt von 0,1% Kieselsäure hergestellt. Zur Charakterisierung des Alterungsgrades der zu den einzelnen Versuchen verwendeten Lösungen wurden zum Zeitpunkt des Versuchs jeweils 100 ml der Lösung im Verhältnis 1:5 mit der entsprechenden NaCl-Lösung verdünnt, so daß sich bei gleich darauffolgender Bestimmung der Oligo Kieselsäure in der Verdünnung ein Gehalt von etwa 20 γ ergab, und der Rest als Poly-Kieselsäure

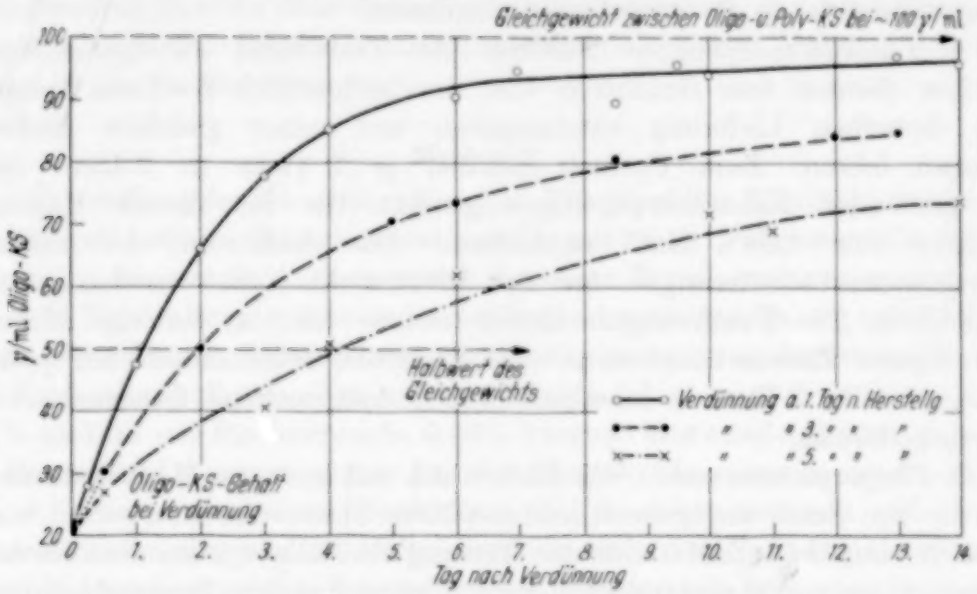


Abb. 1. Depolymerisierung einer Poly-Kieselsäurelösung mit 0,1% SiO_2 (Verdünnung 1:5)

vorlag. Die verdünnte Lösung wurde dann dem Depolymerisationsvorgang bei + 4° C überlassen. Nach verschiedenen Zeitabschnitten bestimmten wir jeweils den Anstieg des Gehalts an Oligo-Kieselsäure in Doppelmessungen und erhielten bei graphischer Aufzeichnung der Mittelwerte im Verhältnis zur Zeit eine für diese Lösung charakteristische Kurve, die zur Kennzeichnung des Alterungsgrades diente. Die erhaltenen Werte variierten bei den verschiedenen Lösungen trotz gleichartiger Herstellung und Aufbewahrung um geringe Beträge. Dies ist aber bei der hohen Empfindlichkeit von Kieselsäurelösungen verständlich, weil geringste, bei der Zubereitung kaum vermeidliche Unterschiede des p_H-Wertes und der Temperatur schon den Depolymerisationsvorgang beeinflussen.

Bei der gewählten Herstellungs- und Aufbewahrungsart ergaben sich für unsere Kieselsäurelösungen die in Abb. 1 dargestellten Verhältnisse bei fortschreitender Depolymerisierung der 1:5 verdünnten Ausgangskonzentrationen, wenn die Verdünnung sofort nach Herstellung und 1,3 und 5 Tage nach Herstellung vorgenommen wurde.

Tabelle 1. *Poly-Kieselsäure 0,1%ig* (hergestellt am 23. 2.)
a) Verdünnung am 14. 2.; b) Verdünnung am 16. 2; c) Verdünnung am 18. 2.

	Datum											
	14. 2. vormittags	14. 2. nachmittags	15.	16.	17.	18.	20.	21.	23.	27.	28.	2. 3.
Leerwert	35	35	34	34	28	32	36	34	35	30	30	34
Eichlösung 1 g/ml . .	335	335	326	332	336	330	277	300	309	301	101	296
Eichlösung 2 g/ml . .	525	524	518	520	515	521	438	473	481	474	175	468
Eichlösung 4 g/ml . .	778	778	783	784	765	781	707	761	737	728	353	718
Meßwert a 1	348	507	605	668	667		678	666	711	713	335	
Meßwert a 2	351	511	606	668	669		678	666	704	712		
Mittlerer SiO_2-Wert/ml	27	48	66	78	85		94	84	95	97	95	
Meßwert b 1				367	515		552	606	676	600	311	
Meßwert b 2				366	515		551	607	672	644		
Mittlerer SiO_2-Wert/ml				30	50		71	73	87	83	84	
Meßwert c 1						352	370	468	544	578	240	580
Meßwert c 2						354	371	469	542	577	241	581
Mittlerer SiO_2-Wert/ml						28	40	50	62	72	69	72

Die in Abb. 1 dargestellten Kurven sind aus den Mittelwerten von insgesamt 23 photometrischen Doppelbestimmungen gewonnen, deren Daten in Tabelle 1 mit den graphisch ermittelten Absolutwerten von SiO_2 wiedergegeben werden.

Eiweiß-in vitro-Versuche

Zur Untersuchung der Eiweißfällung lösten wir Pferdetrockenserum (Behring-Werke) 16- oder 20%ig in destilliertem Wasser, gaben 10 ml des Serums in graduierte Reagensgläser und fügten 10 ml der zu prüfenden Poly-Kieselsäurelösung zu. Die Lösungen wurden durch Umschütteln gemischt und dann bei Raumtemperatur stehengelassen. Die sich allmählich absetzenden weißlichen Fällungsprodukte konnten dann nach 8, 24 und 48 Std in Kubikzentimeter gemessen werden. Die Ergebnisse dieser Versuche zeigen die Tabellen 2—4.

In diesem ersten Versuch zeigte sich also 2 Std nach Herstellung der Lösung noch kaum eine Wirkung. Dies ist verständlich, da erst eine geringe Menge der molekular gelösten Kieselsäure polymerisiert sein

Tabelle 2. *Versuch mit 20%iger Trockenserumlösung*

	Alter der Lösung									
	2 Std		1 Tag		2 Tage		4 Tage		5 Tage	
	Kieselsäure									
	1‰	2‰	1‰	2‰	1‰	2‰	1‰	2‰	1‰	2‰
cm^3 nach 8 Std . .	Spur	Spur	5,9	8,9	6,6	9,8	6,1	9,3	5,7	8,5
cm^3 nach 24 Std . .	Spur	Spur	5,5	8,3	6,1	9,2	5,8	8,9	5,2	8,0

kann. Der weitere Verlauf läßt am 2. Tag das Wirkungsmaximum erkennen; am 4. und 5. Tag hat die Fällwirkung schon deutlich nachgelassen. Zu diesem Zeitpunkt hatte auch die Trübung der Lösung zugenommen, eine Ausfällung bestand aber noch nicht.

Tabelle 3. *Versuch mit 16%iger Trockenserumlösung*

	Alter der Lösung									
	1 Tag		2 Tage		3 Tage		5 Tage		7 Tage	
	Kieselsäure									
	1‰	2‰	1‰	2‰	1‰	2‰	1‰	2‰	1‰	2‰
cm³ nach 8 Std	5,1	7,8	5,9	8,7	5,5	8,2	4,7	8,1	4,3	7,7
cm³ nach 24 Std	4,6	7,2	5,4	8,1	5,0	7,7	4,3	7,6	4,0	7,3
cm³ nach 48 Std	4,1	6,8	5,1	7,8	4,8	7,5	3,9	7,2	3,7	6,8

Da in den ersten Stunden nach Herstellung der Kieselsäurelösung unter den gewählten Versuchsbedingungen noch keine wesentliche Kondensation eintritt und darum auch kaum Eiweißfällung zu erwarten ist, prüften wir in den nächsten Versuchen die Wirkung frühestens 24 Std nach Zubereitung der Lösung.

Auch bei diesen Versuchen findet sich das Wirkungsmaximum am 2. Tage nach Lösungsherstellung, während in den folgenden Tagen mit

Tabelle 4. *Versuch mit 16%iger Trockenserumlösung*

	Alter der Lösung							
	2 Tage		3 Tage		4 Tage		5 Tage	
	Kieselsäure							
	1‰	2‰	1‰	2‰	1‰	2‰	1‰	2‰
cm³ nach 8 Std . . .	5,8	8,5	5,3	8,2	5,1	8,4	4,6	8,0
cm³ nach 24 Std . . .	5,4	8,0	4,9	7,8	4,7	8,1	4,2	7,0
cm³ nach 48 Std . . .	5,1	7,7	4,7	7,6	4,2	7,8	3,8	6,0

fortschreitender Trübung und erster Ausfällung von Kieselsäure am 7. Tage die Wirksamkeit nachläßt, wenn auch immer noch vorhanden ist, da ein Teil der zunehmend polymerisierenden Lösung noch im Molekülgrößenbereich der wirksamen Kolloide liegt.

Ein anderer Versuch wurde erst 2 Tage nach Lösungsherstellung begonnen. Hierbei wird kein Ansteigen der Wirksamkeit sichtbar, da die Versuchsreihe erst nach Eintreten der optimalen Bedingungen beginnt.

Nach dem Verlauf dieser in vitro-Versuche mit zuerst zunehmender Wirksamkeit der Kieselsäurelösung und späterem Nachlassen der Fällwirkung ist zunächst eine Abhängigkeit der biologischen Wirkung gelöster Kieselsäure von ihrem Polymerisationsgrad anzunehmen. Dabei

bestätigen sich die Ergebnisse früherer Arbeiten, die keine biologische Wirksamkeit, insbesondere keine Eiweißfällung, bei Anwendung frischer, molekular gelöster, nicht polymerisierter Kieselsäure erkennen ließen.

Toxicitätsversuche an Fischen. Zunächst prüften wir in Vorversuchen den allgemeinen Verlauf der Vergiftungserscheinungen bei Goldorfen mit 48 Std alter 0,1%iger Poly-Kieselsäurelösung. Dabei konnte man schon nach etwa 60 min die ersten Hautabschilferungen an den flockenförmig von den Fischen zu Boden sinkenden Integumentteilen erkennen. Ungefähr 1 Std später kam es zu den ersten Gleichgewichtsstörungen, die sich allmählich verstärkten und schließlich zur Seitenlage der Tiere führten. Damit verlangsamte sich auch die Atmung und nach 3 Std hörte sie völlig auf. Die normalerweise blaßgoldene Farbe der Orfen hatte sich inzwischen in eine mehr silberblasse Färbung verändert. Die gleichzeitig in kieselsäurefreier NaCl-Lösung schwimmenden Tiere ließen keine Veränderung erkennen.

Tabelle 5

Alter der Lösung in Tagen	Integumentablösung nach etwa	Exitus letalis nach
	Versuch 1	
1	50 min	3 Std 30 min
2	60 min	3 Std
3	65 min	4 Std
4	80 min	5 Std 15 min
6	110 min	5 Std 50 min
7	200 min	10 Std 50 min
8	? min	23 Std
11	nicht beobachtet	überleben 48 Std
	Versuch 2	
1	60 min	3 Std 45 min
2	60 min	3 Std 15 min
3	80 min	4 Std 10 min
4	120 min	5 Std 35 min
7	? min	12 Std
8	? min	überleben 48 Std

In den dann durchgeführten Versuchsreihen mit verschieden weit gealterten Kieselsäurelösungen wurde der Zeitpunkt der beginnenden Integumentablösung und das Aufhören der Atmung registriert.

Die zwei jeweils zusammen in der gleichen Lösung schwimmenden Tiere ließen auch nach dem zeitlichen Verhalten nur geringe Unterschiede erkennen, so daß in der folgenden Zusammenstellung die mittleren Werte des Eintritts der Veränderung angegeben werden (Tabelle 5).

Aus dem Verlauf beider Versuche ist deutlich erkennbar, daß die Wirksamkeit der Lösung erst am 2. Tage nach der Herstellung ihr Maximum erreicht und dann in den folgenden Tagen deutlich nachläßt, um nach etwa 8—10 Tagen fast unwirksam zu werden. Dies läßt sich aber nur am Kriterium des tödlichen Ausgangs feststellen, während der Zeitpunkt der Integumentabschilferung nicht so exakt bestimmbar ist.

Außer der 0,1%igen Lösung benutzten wir in anderen Versuchen noch eine 0,05%ige Kieselsäurelösung und eine solche von 0,2%, um zu prüfen, ob das Phänomen der mit der Zeit veränderlichen Wirksamkeit

der Poly-Kieselsäure auch mit niederer oder höherer Konzentration zu beobachten war. In diesen Versuchen bestimmten wir nun den Zeitpunkt des tödlichen Ausgangs, weil sich in den vorhergehenden Versuchen die Schwierigkeit der zeitlichen Festlegung der Integumentablösung gezeigt hatte (Tabelle 6).

Tabelle 6

Alter der Lösung in Tagen	Exitus letalis nach
Versuch 3 mit 0,05%iger Kieselsäurelösung	
1	6 Std 30 min
2	5 Std 50 min
3	8 Std
4	12 Std
5	24 Std
Versuch 4 mit 0,2%iger Kieselsäurelösung	
1	10 Std
2	6 Std
3	8 Std
4	22 Std
5	24 Std

Auch in diesen Versuchsreihen kommt also die zunächst während 2 Tagen zunehmende Wirkungsstärke der Lösungen mit dem darauf wieder nachlassenden Effekt zum Ausdruck.

Phagocytoseversuche. Die Beeinflussung der Phagocytose durch Poly-Kieselsäure prüften wir in mehreren Versuchsreihen mit verschiedenen SiO_2-Konzentrationen unterschiedlichen Alters. Dabei wurden die 0,1%ige Originallösung und Verdünnungen, die wir direkt vor den Versuchen herstellten, gebraucht.

Tabelle 7

Alter der Lösung in Tagen	NaCl-Kontrollen	Poly-Kieselsäuren 0,1%	0,05%	0,025%
1	47	Ø	0	5
	66	2	1	8
	72	3	5	12
	79	5	8	13
2	62	2	0	3
	69	5	3	10
	75	6	7	18
	84	8	18	20
3	71	4	Ø	14
	73	5	10	17
	82	8	16	21
	93	10	23	31
5	Ø	3	2	16
	65	6	11	23
	84	12	15	34
	88	13	21	41
7	59	1	7	12
	76	7	13	22
	79	9	27	38
	87	18	32	47

Ø: Technisch mißlungener Versuch.

Obwohl der Phagocytoseindex der NaCl-Leerversuche gleichbleibend meist zwischen etwa 75 und 90% betrug, ließen wir immer im Kieselsäureversuch NaCl-Präparate mitlaufen, um eine Kontrolle für die Einhaltung der allgemeinen Versuchsbedingungen wie konstanter Brutschranktemperatur und Funktionieren der feuchten Kammer zu haben.

Den p_H-Wert der verwendeten Lösungen kontrollierten wir nochmals vor Versuchsbeginn, um geringe Abweichungen korrigieren zu können.

In einzelnen Versuchen fügten wir dem Phagocytosemedium zur besseren Konstanthaltung des p_H-Wertes 10% isotonischen Phosphatpuffer in der von v. MURALT angegebenen Zusammensetzung zu. Die

Leerkontrollen dieser Reihen zeigten aber schon einen im Durchschnitt um etwa 40—50% reduzierten Phagocytoseindex gegenüber den NaCl-Kontrollen. Deshalb verwerteten wir diese Versuche nicht.

Bei der Auswertung der Präparate wurde besonders darauf geachtet, daß keine Randstelle im Blickfeld lag, weil dort durch verbliebene Fibrinfetzen mit eingelagerten Erythrocytenhaufen und durch Klebstoffreste (Rhenohistol) unübersichtliche und schlecht zu beurteilende Verhältnisse vorlagen. Einzelne mißlungene Präparate, die beim Hantieren verletzt waren, wurden nicht bewertet.

Tabelle 8

Alter der Lösung in Tagen	NaCl-Kontrollen	Poly-Kieselsäuren	
		0,01 %	0,005 %
1	63	2	8
	78	2	11
	84	4	13
	87	7	17
2	67	3	12
	73	4	14
	79	6	19
	81	7	20
4	75	11	13
	79	15	18
	82	16	26
	88	29	34
5	76	36	49
	83	51	57
	87	53	61
	89	61	62

Tabelle 9

Alter der Lösung in Tagen	NaCl-Kontrollen	Poly-Kieselsäuren		
		0,02 %	0,01 %	0,005 %
1	68	Ø	9	18
	72	7	10	22
	85	8	12	29
	87	8	15	23
2	71	8	9	26
	84	9	14	30
	88	11	19	34
	91	11	19	35
3	77	17	24	28
	83	20	26	31
	88	23	27	36
	90	36	27	36
6	70	21	28	40
	79	27	33	44
	84	30	43	51
	89	36	44	55

Ø: Technisch mißlungener Versuch.

Die Ergebnisse von Phagocytoseversuchen sind in den Tabellen 7—9 zusammengestellt. Hierbei sind die Indices innerhalb der Versuchsgruppen nach der Größe geordnet worden.

Aus dem Verlauf dieser Versuche geht hervor, daß die in den ersten Tagen nach Herstellung der Lösungen verminderte und bei den höheren Poly-Kieselsäurekonzentrationen beinahe aufgehobene Phagocytose sich nach 3—4 Tagen bessert und sich schließlich bei den niederen Konzentrationen nach etwa 7 Tagen sogar dem Wert der Kontrollen nähert.

Daraus muß geschlossen werden, daß auch die phagocytosehemmende Wirkung der Poly-Kieselsäure vom Grade der Alterung, d. h. von der Größe der Molekülkomplexe in der Lösung abhängt.

Besprechung der Versuchsergebnisse

Aus den hier dargestellten Versuchen wird deutlich, daß bei allen angewendeten Nachweismethoden eine unterschiedliche Wirksamkeit

verschieden alter, d. h. verschieden weit polymerisierter Kieselsäure festzustellen ist. Und zwar in dem Sinne, daß mit zunehmendem Polymerisationsgrad zunächst auch die biologische Wirksamkeit zunimmt, um jenseits einer bestimmten Molekülgröße, die noch unterhalb des Ausfällungs- oder Gelumwandlungspunktes liegt, schnell nachzulassen. Eine gewisse Wirkung bleibt allerdings auch bei diesen Lösungen noch bestehen. Das ist dadurch zu erklären, daß selbst in den Lösungen, die schon ausfallende Konglomeratbildungen erkennen lassen, immer noch eine bestimmte Menge der Kieselsäure in weniger weit polymerisierter Form vorliegt, wie dies in chemischen Arbeiten durch Bestimmung des unterschiedlichen Polymerisationsgrades mit Hilfe von Gefrierpunktbestimmungen schon früher festgestellt wurde. Der Vorgang der fortschreitenden Polymerisierung spielt sich eben nicht gleichzeitig in gleicher Stärke an allen Kieselsäuremolekülen ab.

Wir haben nicht den Weg der direkten, chemischen Molekülgrößenbestimmung gehen können, sondern die Depolymerisationsgeschwindigkeit kolloidaler Lösungen als relatives Maß des Durchschnittszustandes gewählt und kommen dabei zu dem Ergebnis, daß solche Lösungen, die in unserer Versuchsanordnung nach Verdünnung innerhalb 2 Tagen den Halbwert des beschriebenen Gleichgewichtszustandes wieder erreichen, noch wachsende biologische Wirksamkeit zeigten, während die Lösungen, die dazu länger als 2 Tage brauchten, schon in ihrer Wirkstärke nachließen. Danach ist anzunehmen, daß die durch Poly-Kieselsäure bewirkten biologischen Effekte nicht nur durch eine spezifische Wirkung der enthaltenen SiO_2-Moleküle verursacht, sondern weitgehend auch physikalisch-chemisch durch die Größenordnung der Molekülkomplexe bedingt, also kolloid-chemischer Natur sind.

Wenn es richtig ist, daß nur Poly-Kieselsäure biologische Wirksamkeit hat, bleibt die kardinale Frage zur Beurteilung der Richtigkeit der Löslichkeitstheorie der Silikoseentstehung die, ob sich in der Lunge aus der aus Quarz gelösten Mono-Kieselsäure Poly-Kieselsäure bilden kann. Darauf wiesen Holt und Yates (1954) nachdrücklich hin und Nagelschmidt und King haben dies kürzlich (1956) in einem Übersichtsreferat erneut betont. Dieser Beweis steht aber noch aus, und bei den vorliegenden methodischen Schwierigkeiten, das Vorhandensein von Poly-Kieselsäure in der Lunge nachzuweisen, erscheint es noch nicht abzusehen, wie diese Frage gelöst werden kann. Die Ergebnisse von Quarz-Löslichkeitsversuchen in vitro, bei denen es bisher nie zur Kondensierung von Poly-Kieselsäure kam, sind unseres Erachtens nicht ausschlaggebend, da die Verhältnisse im lebenden Gewebe ganz andere und deshalb nicht damit vergleichbar sind.

Zusammenfassung

Die biologische Wirksamkeit verschieden weit gealterter und durch den Verlauf ihrer Depolymerisierung gekennzeichneter Poly-Kieselsäuren wurde in vitro und tierexperimentell untersucht. Dabei beurteilten wir die Kieselsäurewirkung nach 3 Kriterien: 1. nach der Ausfällung von Serumeiweiß, 2. nach der Toxicität im Fischversuch und 3. nach der Beeinflussung der Phagocytosefähigkeit von Meerschweinchenleukocyten.

Es zeigte sich, daß die biologische Aktivität gelöster Kieselsäuren von ihrem Polymerisationsgrad abhängt, nämlich so, daß die Wirkung zunächst mit zunehmender Alterung (= zunehmender Polymerisierung) wächst, um nach Erreichen einer bestimmten Molekülgröße wieder nachzulassen.

Literatur

Alexander, G. B.: The polymerization of monosilicic acid. J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2094—2096 (1954). — Alexander, G. B., W. M. Heston and R. K. Iler: The solubility of amorphous silica in water. J. Physic. Chem. **58**, 453—455 (1954). — Antweiler, H.: (1) Untersuchungen zur Frage der akuten Organwirkung gelöster Oligo- und Poly-Kieselsäure im Tierexperiment. Beitr. Silikoseforsch. **1954**, H. 29, 18—52. — (2) Über die Beeinflussung des Dextranödems der Rattenpfote durch gelöste Oligo- und Poly-Kieselsäure. Arch. f. Hyg. **139**, 341—348 (1955). — (3) Über die Wirkung gelöster Oligo- und Poly-Kieselsäure auf die contractilen Elemente am Organpräparat. Z. exper. Med. **126**, 353—361 (1955). — (4) Direktbeobachtungen von Tierlungen unter der Einwirkung von Ruß-, Quarz- und Kieselsäure-Aerosol. Z. Aerosolforsch. **5**, 43—50 (1956). — (5) Nichtveröffentlichte Versuche. — Baumann, H: Über die Auflösung von SiO_2 in Wasser. Beitr. Silikoseforsch. **1955**, H. 37, 44—71. — Friedberg, K. D.: Beeinflussung der Hydrolysegeschwindigkeit kondensierter Keiselsäure. Beitr. Silikoseforsch. (im Druck). — Graham, Th.: Liquid diffusion applied to analysis. Philosophic. Trans. Roy. Soc. Lond. **151**, 183 (1861). — Gye, W. E., and W. J. Purdy: The poisonous properties of colloidal silica. I. u. II. Brit. J. Exper. Path. **3**, 75—94 (1922). III. Brit. J. Exper. Path. **5**, 238—250 (1924). — Holt, P. F., and J. E. L. Bowcott: The interaction of proteins with silicic acid. Biochemic. J. **57**, 471—475 (1954). — Holt, P. F., and S. G. Osborne: Studies on the nature of silicosis. The effect of silicic acid on connective tissue. Brit. J. Industr. Med. **10**, 152—156 (1953). — Holt, P. F., and D. M. Yates: Studies on the nature of silicosis. The polymerization of silicic acid sols in vivo. Brit. J. Exper. Path. **35**, 52—59 (1954). — Hurd, C. B., and P. L. Merz: Studies on silicic acid gels. XIV. Dialysis of silica hydrosol and hydrogel. J. Amer. Chem. Soc. **68**, 61—64 (1946). — Iselin, P.: Action des acides siliciques sur le plasma sanguin. C. r. Soc. Biol. Paris **148**, 1981—1983 (1954). — Kersten, W., u. Hj. Staudinger: Zum Silikoseproblem: Schädigung der Zellatmung durch Monokieselsäure. Naturwiss. **43**, 68 (1956). — King, E. J.: The biochemistry of silicic acid. VIII. The determination of silica. Biochemic. J. **33**, 944—954 (1939). — Klosterkötter, W.: (1) Tierexperimenteller Beitrag zur Frage der toxischen Wirkung molekular gelöster Kieselsäure. Arch. f. Hyg. **136**, 188—194 (1952). — (2) Über Gefäßwirkung kolloidaler und molekular gelöster Kieselsäure. Arch. f. Hyg. **137**, 68—78 (1953). — (3) Untersuchung über die eiweißfällende Wirkung der kolloidalen Kieselsäure. I. Mitteilung. Arch. f. Hyg. **138**,

522—532 (1954). II. Mitteilung. Arch. f. Hyg. **139**, 62—74 (1955). — Kochmann, M., u. L. Maier: Beiträge zur Biochemie der Kieselsäure. Biochem. Z. **223**, 228 bis 248 (1930). — Lühning, W.: Über pharmakologische Wirkungen gelöster Kieselsäure mit niedrigem und hohem Polymerisationsgrad. Beitr. Silikoseforsch. **1954**, H. 28, 33—49. — Modell, W., and Ch. Salzman: The pharmacology of silica. Effects and mechanism of action of fatal intravenous doses of silicic acid. J. Labor. a. Clin. Med. **26**, 774—785 (1941). — Mylius, F., u. E. Groschuff: α- und β-Kieselsäure in Lösung. Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 116—125 (1906). — Nagelschmidt, G., u. E. J. King: Die Kieselsäurelöslichkeits-Theorie der Silikose. Staub **1956**, H. 43, 10—17. — Rabinowitsch, A. J., u. E. Laskin: Zur Elektrochemie der Kolloide. I. Einige elektrochemische Eigenschaften der kolloiden Kieselsäure. Z. physik. Chem. **134**, 387—405 (1928). — Rappaport, F., u. J. Reifer: Einige neue Enteiweißungsmethoden. Mikrochim. Acta **1**, 220—225 (1937). — Schimpf, Kl.: Wirkung gelöster Kieselsäure auf die Phagocytosefähigkeit von Leukocyten. Beitr. Silikoseforsch. **1955**, H. 31, 43—53. — Schwarz, R., u. E. Baronetzky: Zum Silikoseproblem: Über die Einwirkung von Monokieselsäure auf Ribonucleinsäure. Naturwiss. **43**, 68 (1956). — Siess, M.: Biologische und pharmakologische Beeinflussung der Leukocytenfunktion. Z. exper. Med. **120**, 139—158 (1953). — Willstätter, R., H. Kraut u. K. Lobinger: (1) Zur Kenntnis der Kieselsäure. (IX. Mitteilung über Hydrate und Hydrogele.) Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2462 bis 2466 (1925). — (2) Über die einfachsten Kieselsäuren; mit Bemerkungen über Aluminiumhydroxyde. XI. Mitteilung. Über Hydrate und Hydrogele. Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 2280—2293 (1928). — (3) Zur Kenntnis der Monokieselsäure und Dikieselsäure. XII. Mitteilung. Über Hydrate und Hydrogele. Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2027—2034 (1929). — Zuckmayer, F.: Über parenterale Kieselsäurezufuhr. Ther. Gegenw., N. F. **1921**, 367—381.

Dr. F. Siehoff, Dr. H. Antweiler, Homberg a. Niederrh.
Rheinpreussen AG, Silikose-Forschungsabteilung

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 171—185 (1956)

Aus dem Niedersächsischen Landesinstitut für Arbeitsmedizin und Gewerbehygiene, Hannover (Leiter: Prof. Dr. Nuck)

Pneumokoniose bei Baryt- und Lithoponearbeitern

Von

Erich Wende, Hannover

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Juni 1956)

Der Begriff „Pneumokoniose" wurde auf der Silikosesachverständigenkonferenz 1950 in Sidney folgendermaßen definiert: „Eine Pneumokoniose ist eine feststellbare Krankheit der Lunge durch Inhalation von Staub, wobei als Staub feste Teilchen unter Ausschluß lebender Mikroorganismen zu verstehen sind. Feststellbar bedeutet, daß irgendwelche Symptome vorhanden sind, nicht aber, daß eine Funktionsstörung bestehen muß." Zu dieser Formulierung hat H. Gärtner kritisch Stellung genommen. Die Verstaubung der Lungen durch Barytstaub ($BaSO_4$) kann als Beispiel einer benignen Pneumokoniose gelten. Das hohe Atomgewicht des Bariums (137,36) bedingt eine gute Röntgenkontrastwirkung des Bariumsulfates und damit bei Einatmung als Feinstaub bisweilen einen eindrucksvollen Röntgenbefund. Mischformen mit Silikosen sind jedoch nicht selten.

Vom Bariumsulfat erfahren wir das erste Mal zu Beginn des 17. Jahrhunderts. Damals beobachtete der Schuster Casciorolus in Bologna, daß Schwerspat beim Glühen mit feinverteilter Kohle und Firnis die Fähigkeit zu phosphorescieren erlangt (Bologneser Leuchtsteine). 1774 fand C. W. Scheele bei seinen Untersuchungen über den Braunstein als Beimengung die Terra ponderosa. Gahn erkannte die chemische Verwandtschaft der Terra ponderosa mit Schwerspat.

Baryt ($BaSO_4$) wird als natürliches Mineral (Schwerspat) bergmännisch gewonnen. Als künstliches Produkt wird Bariumsulfat chemisch gewonnen. Der Schwerspat wird je nach Reinheit und Farbe in Reduzierspat und Weißspat unterschieden. Er findet sich in größeren weißen, kristallinen Stücken oder derb, durch Beimengung oft gefärbt, hart und spröde, durchscheinend bis undurchsichtig, von einem spezifischen Gewicht 4,3—4,8 und einer Härte 3,5. Er wird zu feinstem Puder zermahlen und je nach seiner Weiße in den reinsten Produkten als Blüten- oder Floraspat und weiter in 14 Klassen gehandelt.

Bariumsulfat ist als Schwerspat auf der ganzen Welt verbreitet. Durch Reduktion des Schwerspates (Reduzierspat) wird Bariumsulfid (BaS), ein Zwischenprodukt für die Herstellung fast aller Bariumverbindungen, gewonnen. Diese Bariumverbindungen finden als Beizen in Stoffärbereien und im Kattundruck, zur Wasserreinigung, in der Emaille-

und Glasindustrie, als Flußmittel für keramische Glasuren, in der Feuerwerkerei, in der Unkrautvertilgung, in der Schädlingsbekämpfung und als Pigment Verwendung. Bariumsulfat wird in der Papierindustrie, bei der Herstellung von Kunstmassen, Röntgenkontrastmitteln usw. benötigt.

Ein großer Teil des Schwerspates wird tür Farbpigmente und hier wiederum zur Lithoponeherstellung verwendet. Bei der Lithopone handelt es sich um eine innige Mischung von Zinksulfid und Bariumsulfat. Man schätzt, daß von der gesamten Schwerspaterzeugung der Erde heute 40—50% für die Erzeugung von Körperfarben, 20—30% für Mahlspat, der Rest für sonstige Zwecke verwendet werden.

Vor dem letzten Kriege stand Deutschland mit einem Anteil von 40—45% der Weltproduktion unter den Lieferanten von Schwerspat mit etwa $^4/_5$ des Weltexportes an erster Stelle. Nach dem Kriege ist die Förderung von Schwerspat weiter angestiegen, doch ist Nordamerika mit der Erzeugung an die Spitze gerückt. Es folgen Deutschland, England, Kanada, Italien, Frankreich (mit Algerien) und in weiterem Abstand andere europäische Länder. Die größte deutsche Fundstelle liegt bei Meggen in Westfalen (besonders Reduzierspat). Weitere beachtliche Lagerstätten finden sich unter anderem im Harz, im Schwarzwald und in der bayerischen Oberpfalz, in Thüringen und in Sachsen. Von den Vorkommen außerhalb Deutschlands sind besonders die französischen Lager bei La Creuse und die englischen Vorkommen bei Durham Northumberland, Shorpshire und York zu nennen. Die größten amerikanischen Lagerstätten liegen in Arkansas, in der Grafschaft Washington und im Staate Missouri. In jüngster Zeit sind sehr reine Vorkommen in Mexiko und in Brasilien entdeckt worden.

Neben dem bergmännischen Abbau (Bohrlöcher und Schießen) bringt die Aufbereitung eine Zerkleinerung zu atemfähigen Korngrößen mit sich. Ablagerung von Schwerspatstaub in den Lungen ist anhand von Röntgenbildern — besonders von italienischen Autoren — beschrieben worden.

1925 berichtete FIORE über eine Barytverstaubung der Lungen bei einem Arbeiter mit 30jähriger Barytstaubexposition. 1933 beschrieb ARRIGONI Pneumokoniosen bei 15 Barytmühlenarbeitern, bei denen der Röntgenbefund dem einer Silikose glich. Der SiO_2-Gehalt des Mahlgutes wurde mit 0,68—2,39% angegeben. Ob die Barytmühlenarbeiter — wie häufig üblich — ihre Mahlsteine auch selbst schärften, ist nicht bekannt. Im gleichen Jahr berichtete FECI über Barytpneumokoniosen. Er teilte diese Lungenveränderungen röntgenologisch in Gruppen ein, die durch eine gleichmäßige miliare Aussaat über beiden Lungen, eine Verdichtung der interstitiellen Lymphbahnen und der Lungenwurzeln und schließlich durch massive, metallharte Verschattungen der Hili und eine davon ausgehende Strangzeichnung charakterisiert sind. 1936/37 untersuchte NUCK 30 Barytarbeiter röntgenologisch. Ein großer Teil der angefertigten Röntgenbilder zeigte kleinfleckige, harte Einlagerungen, die schattendichter waren als silikotische Granulome. Diese

Lungenveränderungen wurden als Ausdruck einer Barytstaubeinlagerung gedeutet. Einer der Untersuchten konnte trotz erheblicher röntgenologischer Veränderungen die Bedingungen zur Erringung des Reichssportabzeichens erfüllen. 1939 berichteten SPEDINI und VALDINI über Lungenveränderungen durch Baryt. Auf dem VIII. Internationalen Kongreß für Berufskrankheiten 1938 in Frankfurt a. M. trugen PRETI und TALINI über Pneumokoniosen im Barytbergbau vor. Während sie bei den Barytbergleuten keine Lungenveränderungen fanden, konnten sie bei den Barytmüllern typische Röntgenbefunde erheben. Besonders hervorgehoben wird die intensive Schattendichte der Knötchen. Als charakteristisch wird der Kontrast zwischen Röntgenbefund und Fehlen von klinischen Symptomen herausgestellt. Auch von diesen Autoren wird nicht angegeben, ob die Barytmüller ihre Mühlsteine selbst geschärft hatten. Eines der von diesen Autoren demonstrierten Röntgenbilder zeigt in beiden Obergeschossen Verdichtungen, die stark an silikotische Ballungen erinnern. 1950 faßte PANCHERI die in Italien gesammelten Erfahrungen über die Pneumokoniose durch Barytstaub in einer Arbeit zusammen. Aus Amerika berichten PENDERGRASS und LEOPOLD über gutartige Lungenverstaubungen durch Baryt. 1953 beschrieben PENDERGRASS und GREENING eine Lungenverstaubung durch Bariumsulfat bei einem Arbeiter, der in einer Hartkohlengrube und in einer Lithoponefabrik gearbeitet hatte. Das Röntgenbild ergab den Befund einer Bariumsulfatpneumokoniose. Autoptisch ergab sich außerdem eine Anthracosilikose. Im gleichen Jahr berichten BRANISAVLIEVIC, KOPAC, MERKULOV und TEOFANOVIC über Untersuchungen in einem Barytgewinnungs- und Verarbeitungsbetrieb. Während sich bei den Bergleuten keine Lungenveränderungen fanden, wurden bei den Barytmüllern Befunde erhoben. Die Mühlsteine enthielten 87% Quarz. Der feingemahlene Schwerspat enthielt 1,72% Kieselsäure als Verunreinigung beigemischt. Ob die Barytmüller ihre Mühlsteine selbst schärften, wird offenbar nicht erörtert. Röntgenologisch wurden Schneegestöberlungen und Konglomerate in den Lungen beobachtet. In einem Obduktionsfall fand sich in der Lungenasche 3,9% Kieselsäure. Im deutschen Schrifttum haben ZORN und WORTH und WORTH-SCHILLER Röntgenbilder von Barytarbeitern veröffentlicht. Bei diesen Arbeitern handelte es sich größtenteils ebenfalls um Schwerspatmüller, die möglicherweise ihre Mühlsteine selbst schärften und dadurch silikosegefährdet waren. Im Röntgenbild dieser Arbeiter werden feine, rundliche, teilweise auch eckige, intensiv schattendichte, miliare und gut abgesetzte Herdschaften beschrieben, die durch ein „feines Netz" miteinander verbunden sind.

Bei der Durchsicht der Literatur fällt auf, daß im Barytbergbau in den Röntgenbefunden der Arbeiter Barytpneumokoniosen nicht beschrieben wurden. Diese traten erst beim Mahlprozeß auf, bei dem quarzhaltige Mühlsteine, die häufig geschärft werden müssen, Verwendung fanden. Wahrscheinlich erreicht der Baryt hier Korngrößen, die geeignet sind, ein Eindringen des Staubes in größerer Menge zuzulassen, oder — dieser Schluß liegt nahe — es liegen auch Mischformen von Barytpneumokoniose und Silikose vor, wobei die Silikose auf den quarzhaltigen Mühlsteinstaub, der beim Schärfen entsteht, zurückzuführen wäre. Die von den meisten Autoren bei der Barytpneumokoniose beschriebene netzförmige Zeichnung könnte auf eine silikotische Lungenfibrose hinweisen.

Nicht immer geht der Abbau des Schwerspates ohne Quarzgefährdung — wie offenbar in Italien — vonstatten. In den Schwerspat-

gruben des Südharzes sind die Spatgänge in der Täufe zunehmend von Quarzbändern durchzogen oder von Quarznestern durchsetzt. Hier findet sich als Nebengestein Grauwackeschiefer. Durch Verwerfungen sind die Barytgänge häufig unterbrochen. Beim Durchörtern dieser Störungen fällt ein sehr feines Bohrmehl an. Vom Silikose-Forschungsinstitut Bochum wurden bei stichprobenartigen Untersuchungen als Mittel von 11 Messungen 550 mg/m³ Feinstaub, kleiner als 5 μ, bei einem Quarzgehalt von 5% festgestellt.

Barytbergbau und -aufbereitung stellen in Niedersachsen zahlreiche Silikosen. Die Silikosen der Schwerspatbergleute zeigen röntgenologisch und klinisch keine besonderen Eigenarten. 1935—1937 wurden auf Veranlassung von NUCK bei 3 an interkurrenten Erkrankungen verstorbenen Barytbergleuten mit leichten bis mittelschweren Silikosen Obduktionen (M. NORDMANN) durchgeführt. Hierbei gelang der mikroskopische Nachweis von Baryt nicht. Die spektralanalytische Untersuchung veraschter, schwieliger Lungenbezirke (in Hilusnähe) ergab in 1 g Substanz etwa 0,01 mg Barium (Prof. GERLACH), also einen sehr geringen Wert. Der Bariumgehalt von Aschenproben nicht fibrotisch veränderter Lungenabschnitte lag noch niedriger. Zu bemerken ist, daß die Verstorbenen mehrere Jahre vor ihrem Ableben aus der bergmännischen Tätigkeit abgekehrt waren.

Als Beispiel für eine schwere Silikose bei einem *Baryt-Bergmann* sei folgender Fall wiedergegeben:

O. W., geb. 04, war von 1922—1925, also 3 Jahre, Lehrhauer und Hauer im Schwerspatbergbau des Südharzes. Das Röntgenbild von 1955 (Abb. 1) zeigt eine schwere Silikose mit doppelseitigen Oberlappenschwielen und Verziehung der Lungenwurzeln. Diese schweren Lungenveränderungen haben sich nach kurzer Expositionszeit entwickelt.

Anders verhält es sich mit den Röntgenbefunden bei Arbeitern aus den *Barytmühlen*. Die Mahlgänge wurden früher mit Mühlsteinen aus Sandstein, jetzt mit solchen aus magnesitgebundenem Quarzit betrieben. Der schon auf der Grubenanlage vorzerkleinerte Schwerspat gelangt in die Naßsetzerei und von dort zur chemischen Reinigung in die Kochanlage. Über die Wäscherei und Trocknerei wird das Gut dem Mühlenbunker zugeführt. Von hier aus werden die Unterläufermahlgänge beschickt. Das gemahlene Gut passiert 3 Siebmaschinen, das feine Mahlgut wandert auf die Oberläufermahlgänge. Die gröberen Körnungen wandern zurück zu den Unterläufermahlgängen. Das aus dem letzten Mahlgangspaar kommende Gut wird über Windsichter an die Abfüllstation weitergeleitet. Zu einem Mahlwerk gehören 2 Mühlen mit je 8 Mahlgängen. Der Schwerspat wird je nach Bedarf zu Mehl der Korngrößen 60—2 μ und darunter gemahlen. Die Korngrößenanteile kleiner als 2 μ liegen im allgemeinen bei etwa 12%. Der SiO_2-Gehalt des Mahlgutes liegt zwischen 2 und 4%.

Die Mahlsteine sind mit 8—9, etwa 4 cm tiefen Furchen versehen. Diese nützen sich in 2—8 Tagen so weit ab, daß sie erneuert (geschärft) werden müssen. Früher erfolgte das Schärfen mit Hammer und Meißel, es nahm für einen Stein etwa einen halben Tag in Anspruch. Heute geschieht das Schärfen mit Preßluftmeißel in wesentlich kürzerer Zeit.

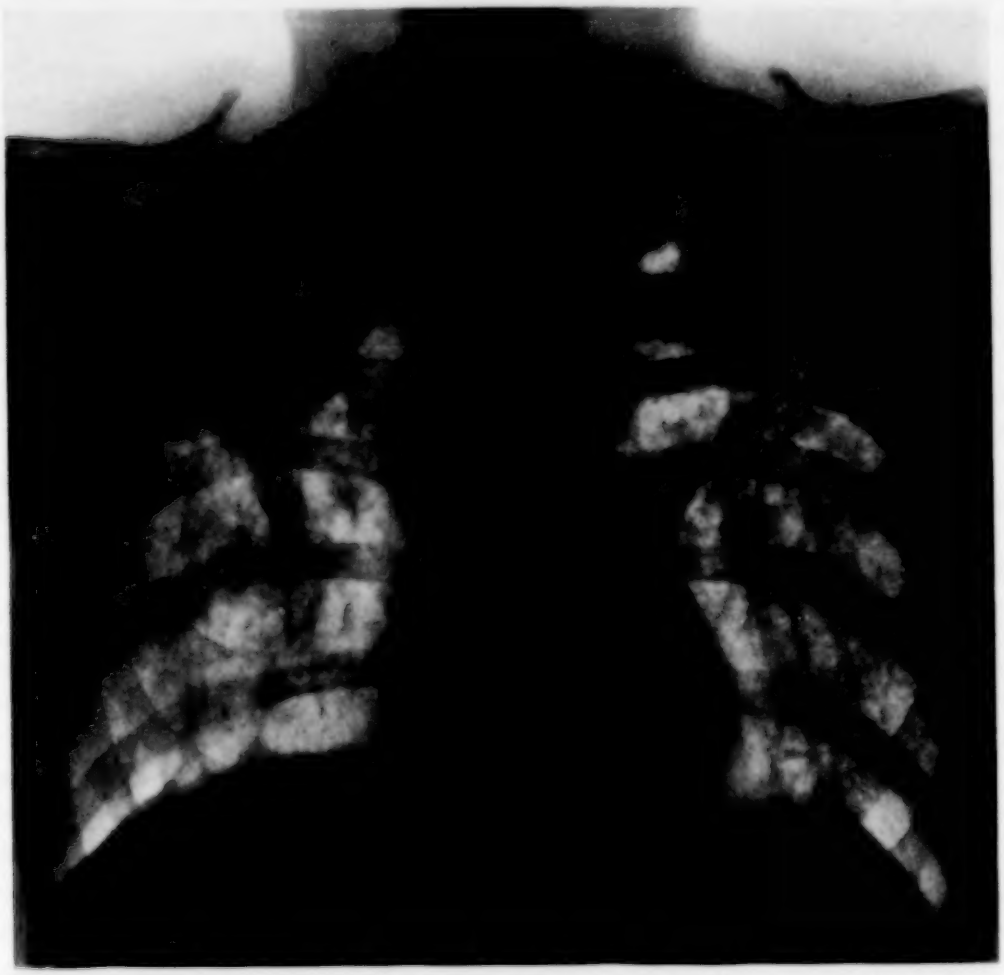


Abb. 1. O. W., Barytbergmann von 1922—1925. Röntgenbild von 1955 zeigt eine schwere Silikose

Wenn beim Schärfen keine ausreichenden Maßnahmen zur Staubbeseitigung (schwenkbarer Absaugerüssel oder Herausnahme der Mühlsteine aus dem Mühlraum und Schärfen in einem besonders abgetrennten Raum unter Absaugung) getroffen werden, teilt sich der SiO_2 enthaltende Feinstaub (bis zu 15% SiO_2: Staubuntersuchung durch Silikose-Forschungsinstitut der Bergbau-Berufsgenossenschaft) dem ganzen Mühlenraum mit. (Die für die Untersuchung verwendeten Staubproben wurden der Raumluft bei intakter Absaugungsanlage entnommen.)

In nicht wenigen Fällen läßt sich im Laufe von 5—20 Jahren nach Sistieren der Barytstaubexposition ein *allmähliches Abblassen der anfangs*

harten Herdschatten verfolgen. Die Barytteilchen sind offenbar im Laufe der Zeit aus der Lunge eliminiert worden. Wo der Barytstaub, der sich im Röntgenbild darstellte, verblieben ist, muß offengelassen werden. Ein Teil wurde wahrscheinlich in die Hiluslymphknoten weitertransportiert. Von FECI wurde bei fortgeschrittenen Barytpneumokoniosen ein metallharter Hilusschatten im Röntgenbild beschrieben. Wir konnten derartige Hilusveränderungen nicht feststellen.

E. M., geb. 1906, seit 1920 in der Barytmühle, 3—4 Jahre Mühlsteine geschärft, dann Müller und jetzt Vorarbeiter in der Emulsions-Weißabteilung (Naßmahlanlage). 1936 in beiden Mittelgeschossen der Lunge kleinfleckige, unregelmäßig begrenzte, harte Einlagerungen, besonders in Hilusnähe (Abb. 2a). 1955 sind diese Mittelabschnitte im Röntgenbild im wesentlichen frei (Abb. 2b).

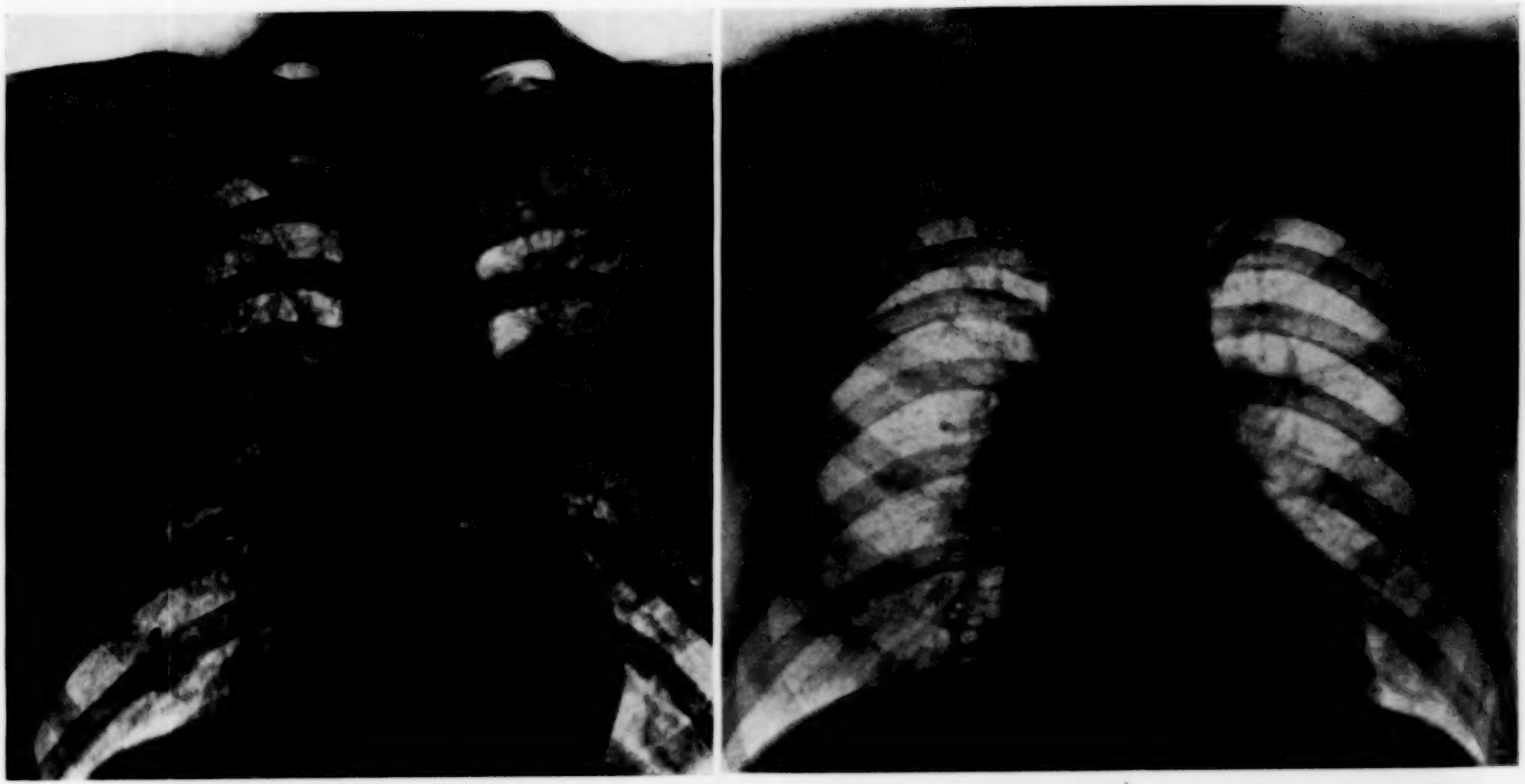
Bei den harten perihilären Einlagerungen auf dem Röntgenfilm von 1935 hat es sich wohl vorwiegend um Einlagerungen von Barytstaub gehandelt. In 20 Jahren scheint sich in der Lunge eine weitgehende Reinigung vollzogen zu haben. Silikotische Reaktionen als Folge des beim Steinschärfen eingeatmeten Staubes sind wohl vorhanden.

T. R., geb. 1904, war 12 Jahre lang Barytmüller. 1939 wurde er wegen einer Silikose aus der staubgefährdeten Arbeit herausgenommen. Kleine, harte Herde in den mittleren Lungenpartien haben sich von 1939—1948 röntgenologisch deutlich zurückgebildet. Das Steinschärfen hat eine sichere Silikose hinterlassen.

G. H., geb. 1898. Von 1919—1939 Steinschärfer und Müller in einer Barytmahlanlage. Die derbe Fleckelung in den mittleren Lungenabschnitten auf dem Film von 1935 ist von 1939 ab deutlich zurückgegangen. Allerdings scheint sich ein Emphysem entwickelt zu haben. Zur Silikose ist jetzt eine linksseitige Oberlappentuberkulose hinzugetreten.

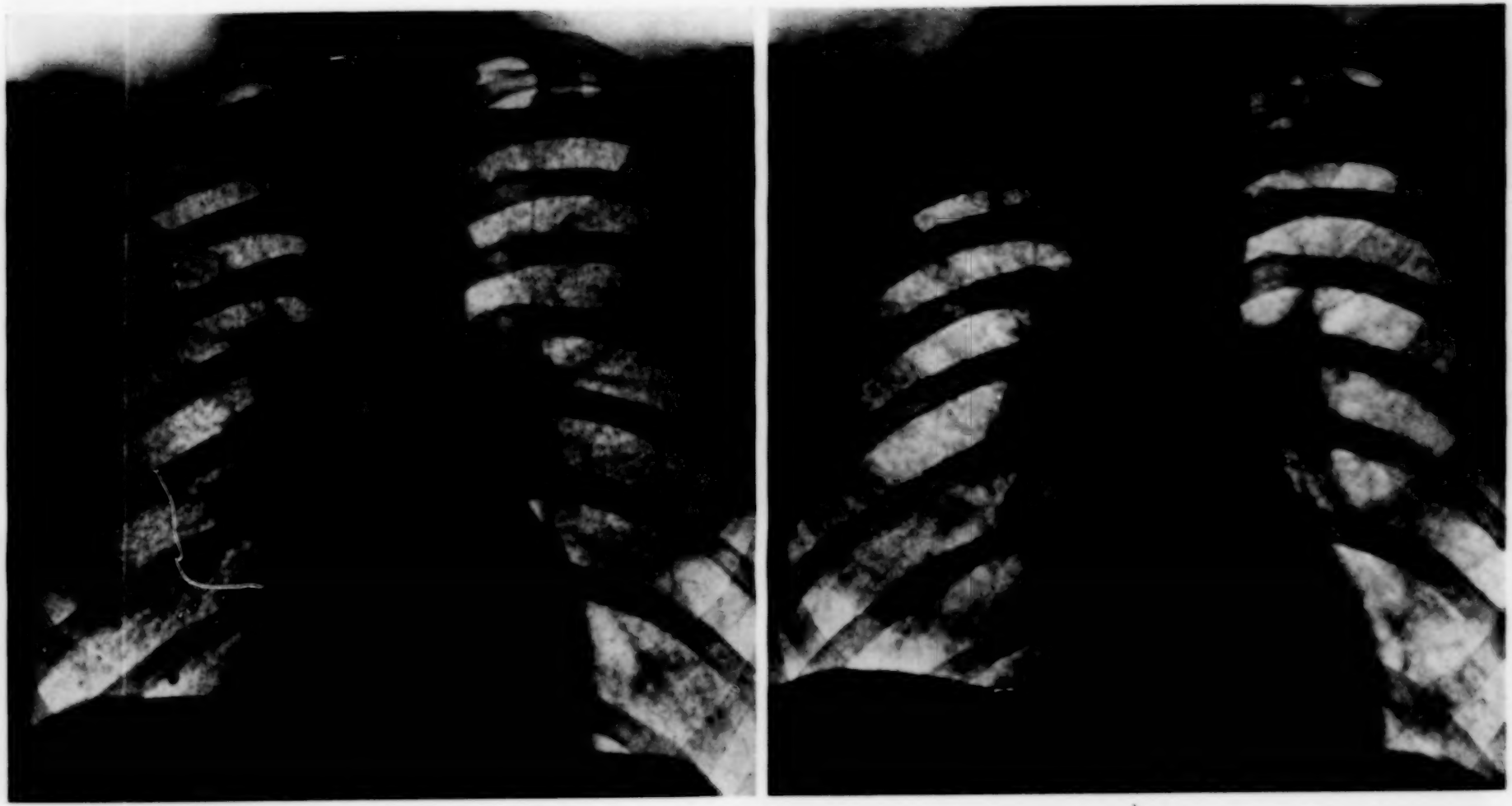
Ähnliche Befunde konnten an einer Reihe von Röntgenbildern demonstriert werden, bei denen die harten, kleinfleckigen Herdschatten in der Nähe beider Hili nach Herausnahme der Arbeiter aus der Staubgefährdung im Laufe der Jahre an Zahl und Dichte abgenommen haben. Es handelte sich bei vielen dieser Herdschatten wahrscheinlich um Einlagerungen von Schwerspat. Die medialen, hilusnahen Lungenpartien scheinen von der Barytpneumokoniose bevorzugt zu werden. Die im Röntgenbild knötchenförmig imponierenden Baryteinlagerungen sind grobfleckiger und schattendichter als die silikotischen Knötchen. Ein Emphysemmantel wird im allgemeinen vermißt.

In den oben beschriebenen Röntgenbefunden bei Barytmüllern bestanden neben Baryteinlagerungen mehr oder weniger ausgeprägte silikotische Lungenveränderungen. Bei den Bergleuten steht die Silikose absolut im Vordergrund. Bei den Barytmüllern bereitet die differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen Baryteinlagerung und silikotischer Reaktion im Röntgenbild oft Schwierigkeiten. Daß Silikosen — auch solche schweren Grades — vorkommen, konnte mehrfach durch Obduktion gesichert werden. Die Einlagerungen von Schwerspat entzogen sich der histologischen Darstellung.



a b

Abb. 2a u. b zeigen Verschwinden der Baryteinlagerungen innerhalb 20 Jahren



a b

Abb. 3a u. b. Von 1935 (Abb. 3a) bis 1948 (Abb. 3b) ist ein Teil der kontrastreichen feinen Herde verschwunden. Zurück blieben Veränderungen im Sinne einer leichten Silikose

Die Barytindustrie, aus der die beschriebenen Erkrankungsfälle stammen, beschäftigt rund 490 Arbeiter, von denen 210 unter Tage tätig sind. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die zur Zeit bekannten, etwa 62 sicheren Silikosen in den Gruben und Mahlanlagen bei Bad Lauterberg.

Nicht berücksichtigt sind hierbei 43 beginnende Silikosen (Stadium 0—I). Die Entwicklungsdauer bis zur Silikose I betrug in den Gruben 17—40 Jahre, bei 14 Fällen im Mittel 27 Jahre. Bei den Mahlanlagen 10—45 Jahre, im Mittel 24 Jahre bei 15 erstgradigen Silikosen. Eine auffällige Häufung von Silikotuberkulosen konnte nicht beobachtet werden.

Tabelle 1

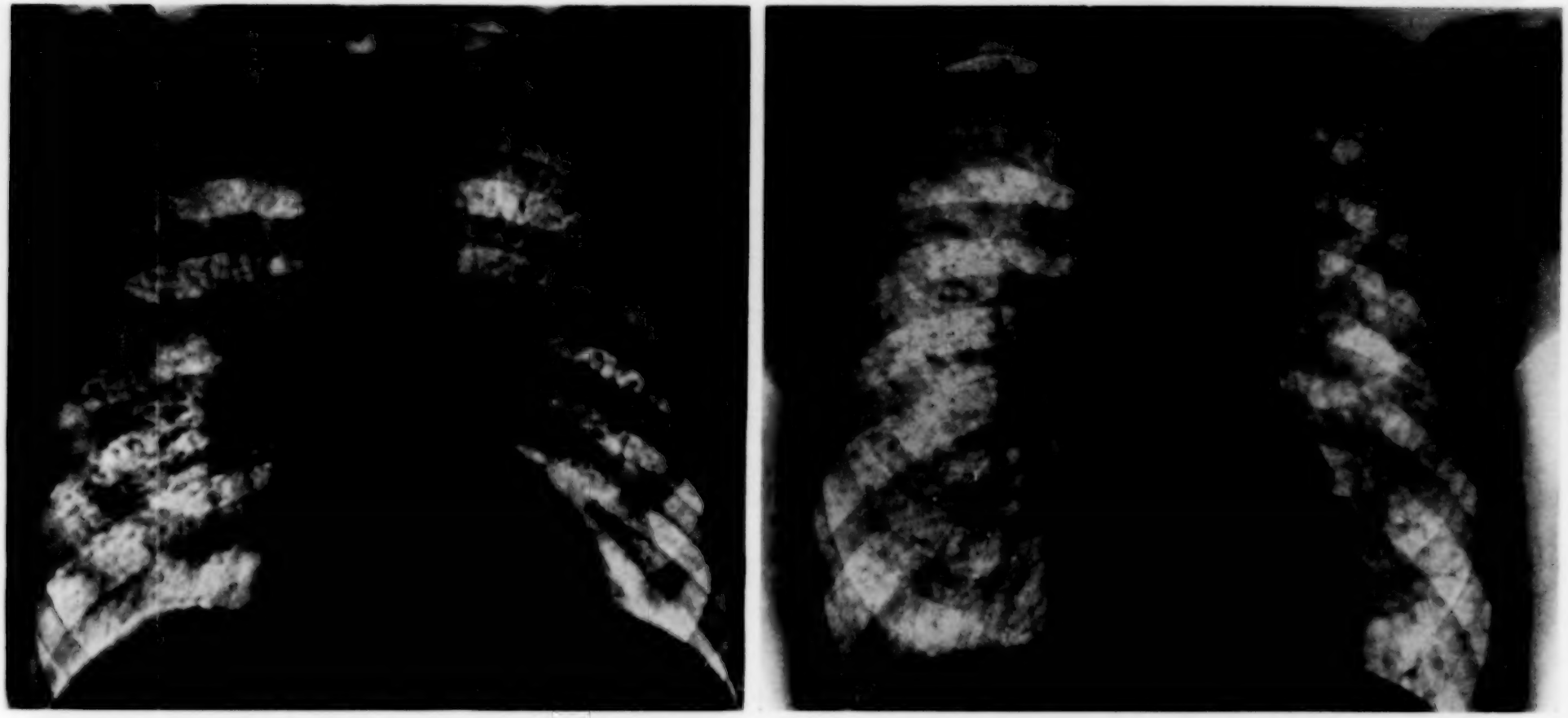
	Silikosestadium			Summe
	I	II	III	
Gruben	14	15	5	34
Mahlanlagen . .	15	8	5	28
	29	23	10	62

Bei der Weiterverarbeitung des Barytmehls könnte möglicherweise der hierin in geringen Anteilen enthaltene Quarz (in unserer Schwerspatindustrie etwa 2—4%) zu silikotischen Lungenreaktionen führen. Bei den bisher in der Literatur beschriebenen Barytpneumokoniosen lassen sich offenbar nicht immer neben der Schwerspatstaubeinlagerung silikotische Lungenreaktionen ausschließen. Von Interesse ist aus diesem Grunde folgender Fall von Pneumokoniose, bei dem Kieselsäure in freier oder amorpher Form ausgeschlossen werden konnte.

Die Beobachtung stammt aus einer Weißfarbenfabrik, in der seit 78 Jahren Lithopone hergestellt wird. Lithopone ist ein weißes Pigment, das aus einer innigen Mischung von Schwefelzink und Bariumsulfat besteht. Das Mischungsverhältnis ist nach Qualität und Type verschieden. Gewonnen wird Lithopone auf chemischem Wege durch Ausfällung von Zinksulfat und Schwefelbariumlösung nach folgendem Reaktionsschema:

$$ZnSO_4 + BaS = ZnS + BaSO_4$$

In der Weißfarbenfabrik arbeitete ein 29 Jahre alter Mann $6^1/_2$ Jahre lang als Lithoponetrockenmüller. Nach dem letzten Mahlprozeß (Kreuzschlagmühle) hatte er das Endprodukt abzusacken. Es handelte sich hierbei besonders um den Lithoponetyp „Rotsiegel", der 30% ZnS und 70% $BaSO_4$ enthält. Am Arbeitsplatz herrschte eine erhebliche Staubentwicklung. Mit dem Konimeter HS der Firma Sartorius etwa 2 Std nach Schichtende entnommene Staubproben aus dem Arbeitsraum zeigten etwa noch 2500 T/cm³ bei einer recht gleichmäßigen Korngröße von $< 4\,\mu\,\varnothing$. Anläßlich der Röntgenreihenuntersuchung der niedersächsischen Bevölkerung wurde bei diesem *Farbenmüller* zufällig ein Lungenbefund erhoben, der uns wegen Schwierigkeiten bei der Deutung vorgelegt wurde. Bei den anderen Arbeitern der Trockenmühle waren



a b

Abb. 4a u. b. In 19 Jahren sind die Baryteinlagerungen „abgeblaßt". (Abb. 4a Film von 1935, Abb. 4b von 1954)

trotz langer Expositionszeit (in einem Falle über 20 Jahre) keine auffallenden Lungenbefunde erhoben worden.

Anamnestische und klinische Daten: Geboren 1925, Eltern und einziger Bruder gesund, ebenso Frau und 3 Kinder. Keine Tuberkuloseerkrankungen in der Verwandtschaft. Früher bis auf Nasenoperationen nie ernstlich krank gewesen. Der

Abb. 5. Lungenverstaubung durch Lithopone. $6^1/_2$ Jahre Lithoponetrockenmüller

Hals-Nasen-Ohrenarzt kennt den Patienten schon als Kind. Im Alter von 8 Jahren bestand bei ihm schon Mundatmung. Die Behinderung der Nasenatmung war hauptsächlich durch einen ungewöhnlich hohen Gaumen und eine Anomalie der Zahnstellung bedingt. Daneben fand sich ein chronischer Nasenkatarrh. 1942 Operation einer rechtsseitigen Crista und Deviatio septi. Zweite Operation während der Kriegszeit und beim Militär, dritte Operation im Januar 1946, nochmals wegen einer Crista septi.

Nach Schulentlassung bis 1943 Schlosserlehre. Von Januar bis September 1943 Arbeitsdienst auf einem Flugplatz. Anschließend als Infanterist in Polen und Rußland. März bis August 1945 russische Gefangenschaft, in dieser Zeit nicht gearbeitet. Nach Entlassung vom 20. 8. 45—15. 6. 48 Schlossergeselle. Während

dieser Zeit — auch früher — nie Sandstrahlarbeiten oder sonstige berufliche Staubexposition. Seit dem 16. 6. 48 in Weißfarbenfabrik nur an der Trockenmühle und Absackung. Staubschutzmasken wurden nicht getragen. Subjektiv wird seit einigen Monaten über Kurzatmigkeit bei Anstrengungen geklagt, viel weißlich verfärbter Auswurf.

Untersuchungsbefund: 29 Jahre alt, 1,70 m groß, 67 kg schwer, Mundatmer! Es besteht ein ungewöhnlicher Hochstand des Gaumens. Die Wölbung läuft nach oben spitzbogenförmig, einem gotischen Gewölbe vergleichbar, zu. Dadurch wird die Nasenatmung behindert. Das Nasengerüst ist nach Boxverletzung stark nach rechts verlagert. Die linke Nasenseite ist frei. Bei Verschluß dieser Nasenseite wird der rechte Nasenflügel völlig an das Septum angesaugt, so daß ein vollständiger Verschluß der rechten Nasenseite eintritt.

Brustumfang 101/95 cm, Atemanhaltevermögen exspiratorisch 35 sec, Atemzüge in Ruhe 17, Vitalkapazität 4400, über beiden Lungen keine katarrhalischen Geräusche. Herzbefund regelrecht, RR 120/80, Herzstromkurve normal, Senkung 2/4.

Zur Objektivierung einer Ateminsuffizienz wurde eine spiroergometrische Untersuchung durchgeführt. (Dr. BERTHOLD, Heilstätte Erbprinzentanne). Aus dem Protokoll der spiroergometrischen Untersuchung geht hervor, daß keine Einschränkung der Lungenfunktion besteht. Ein Vergleich der bei den Belastungsstufen 90 und 110 Watt gefundenen Werte des Atemminutenvolumens berechtigt zu der Annahme, daß noch wesentlich höhere Belastungen ohne Insuffizienzzeichen vertragen worden wären.

Im Röntgenbild (Abb. 5) stellen sich bei normalen Thoraxverhältnissen zahlreiche kleinfleckige, unregelmäßig begrenzte, schattendichte Herde dar, die besonders in den Mittel- und Untergeschossen der Lunge recht dicht stehen. In den Obergeschossen nimmt die Dichte nach den Spitzen zu deutlich ab. In den Lungenspitzen bestehen nur vereinzelt geringfügige, kleinfleckige Herdschatten. Die Hili sind im Bereich der Norm.

Auf der Feinstfocusaufnahme (Abb. 6a und b) zeigen sich die kleinfleckigen Herdschatten teilweise girlandenförmig angeordnet mit zum Teil näpfchenartigen Aussparungen. Stellenweise besteht eine Zeichnung, wie sie bei der unerwünschten alveolaren Füllung bei Bronchographien gesehen wird Nach oben zu nehmen die gröberen, unregelmäßig begrenzten Herdschatten an Dichte ab, sie gehen in einzelne, feinfleckige, stecknadelkopfgroße, harte Herdschatten über.

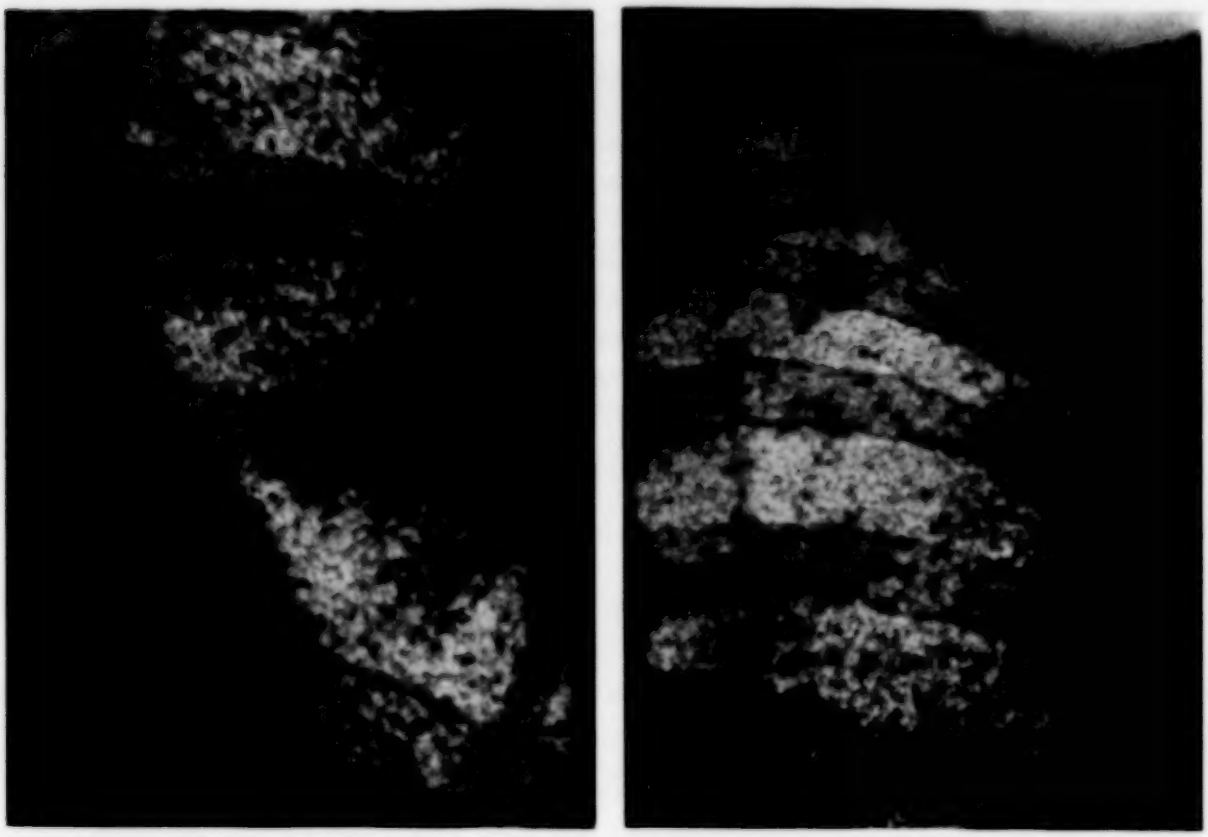
Auf den Schichtaufnahmen sind gleichmäßig über beide Lungen in allen Schichten harte, teils runde, teils viereckige und unregelmäßig begrenzte Herdschatten zur Darstellung gekommen.

Auffallend ist sowohl bei der Übersichtsaufnahme, als auch bei der Vergrößerungsaufnahme und im Schichtbild das Fehlen von reticulärer Lungengrundzeichnung und feinen Strängen, wie sie teilweise im Schrifttum als typisch für die Barytpneumokoniose beschrieben wurden. Offenbar kommt es bei der seltenen Lungenverstaubung durch reines Bariumsulfat nicht zu diesen Reaktionen. Bei den einzelnen Schattenherden sind ein Randemphysem ebenso wie eine Verziehung der Lungenwurzeln nicht nachweisbar.

Zwei Jahre nach Herausnahme aus der staubgefährdeten Arbeit ließ das Röntgenbild eine gewisse Auflockerung der Schattenherde erkennen. Die kleinen, harten Herdschatten standen nicht mehr so dicht beieinander und hatten — eben erkennbar — besonders nach den Spitzen zu, an Zahl abgenommen. Senkung 3/6. Der Untersuchte klagte jedoch über leichte Atemnot bei Anstrengungen. Objektiv war eine Beeinträchtigung der Atemfunktion nicht nachweisbar.

Bei dem soeben beschriebenen Fall dürfte es sich in erster Linie um eine Lungenverstaubung durch Bariumsulfat handeln. Kieselsäure war

in der Lithopone gravimetrisch nicht nachzuweisen[1]. Silikotische Reaktionen scheiden also als Ursache der Lungenveränderungen aus. Eine Miliartuberkulose ist als Ursache der Lungenveränderungen ebenso unwahrscheinlich, da die Arbeitsfähigkeit nie gestört war und Hinweise auf eine floride Tuberkulose in der Anamnese und bei der Untersuchung nicht gefunden wurden. Der beobachtete Fall zeigt, daß bei der reinen



a b

Abb. 6a u. b. Feinstfokusaufnahme der Lithoponelunge. (Oberfeld und Unterfeld)

Bariumsulfatverstaubung der Lunge die Atemfunktion objektiv intakt bleibt. Bei gleichzeitigem Bestehen von reticulärer Lungengrundzeichnung und feinen Strängen im Röntgenbild müßte unter Umständen an silikotische Lungenreaktionen gedacht werden. Die Entstehung der Lungenverstaubung durch Baryt nach 6½jähriger Expositionszeit wurde durch eine Behinderung der Nasenatmung begünstigt.

Wie schon ausgeführt setzt sich die vom Erkrankten abgesackte Lithopone aus 70% Bariumsulfat und 30% Zinksulfid (ZnS) in inniger Mischung zusammen. Zu erörtern wäre noch die Frage, welche Rolle das Zinksulfid bei der Verursachung der röntgenologisch erfaßten Lungen-

[1] Herrn Dipl.-Chem. Dr. Söffge vom Mineral. Inst. der Techn. Hochschule Hannover, danke ich für die Durchführung der Untersuchung.

veränderungen spielt. In der mir zugänglichen Literatur war hierüber nichts zu finden.

Das Molekulargewicht des Zinksulfids beträgt 97,4, das des Bariumsulfates 233,4. Das Absorptionsvermögen des Bariumsulfates für Röntgenstrahlen liegt erheblich über dem des Zinksulfids. Als Modellversuch wurden in einer Schablone 3 Felder mit den gleichen Gewichtsmengen an Bariumsulfat, Lithopone und Zinksulfid beschickt. Diese Schablone wurde auf einen Film verbracht und mit Röntgenstrahlen durchstrahlt (50 kV, 0,2 sec). Der Unterschied in der Schattendichte auf dem Röntgenfilm ist so eindrucksvoll, daß die Annahme an Wahrscheinlichkeit gewinnt, daß die kontrastreichen, kleinfleckigen Schattenherde bei der Lithopone-Pneumokoniose überwiegend durch Bariumsulfat erzeugt werden.

Pneumokoniosen durch Lithopone und reines Baryt sind keine entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten nach der geltenden deutschen Berufskrankenverordnung. Es kommt bei ihnen nicht zu den ernsten Auswirkungen mit leistungsmindernden Beeinträchtigungen der Atem- und Kreislauffunktion wie bei der Silikose oder der Pneumokoniose durch silikathaltige Stäube. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß das Barytmehl, wie es aus den Mahlanlagen geliefert wird, Quarzstaub enthalten kann. Bei Barytbergleuten und Barytmüllern liegen nicht selten Kombinationsformen von Silikose und Barytose vor, besonders wenn in den Mahlanlagen mit quarzhaltigen Mühlsteinen gemahlen wurde, die ein häufiges Schärfen erfordern. Hier ist die Entstehung von entschädigungspflichtigen Staublungenerkrankungen durchaus möglich.

Zusammenfassung

Nach Hinweisen über Vorkommen und Verwendung des Bariumsulfates wird auf die bisherigen Veröffentlichungen über Pneumokoniosen durch Barytstaub eingegangen.

Im ausländischen und deutschen Schrifttum wird als charakteristisch für die Barytpneumokoniose neben kleinen, harten Herden im Röntgenbild eine feine Netz- und Strangzeichnung des Lungengewebes, die Ähnlichkeit mit silikotischen Veränderungen besitzt, beschrieben. Ob die Barytmüller, von denen diese Röntgenbilder stammen, Mahlsteine selbst schärften, ist den Veröffentlichungen meist nicht zu entnehmen. Die Beschreibung der Röntgenbilder läßt verschiedentlich an eine zusätzliche Silikose denken, die durch den Quarzstaub beim Mühlsteinschärfen entstand.

Bei einer Reihe von Barytmüllern aus dem Südharz sahen wir ähnliche Röntgenbefunde. Nach 5—20 Jahren können sich die harten Herdschatten im Röntgenfilm zurückbilden.

Es wird über eine Lithoponeverstaubung der Lunge berichtet. Lithopone setzt sich aus Bariumsulfat und Zinksulfid zusammen. Sie ist frei von Kieselsäure. Trotz des eindrucksvollen Röntgenbefundes, der kleine, harte Herdschatten, jedoch keine Netz- oder Streifenschatten erkennen läßt, ließen sich objektiv Ausfälle im Bereich der Atemfunktion nicht nachweisen.

Literatur

Arrigoni, A.: La pneumonicosi da bario. Clin. med. ital. N. S. **64**, 299—324 (1933). — La pneumonicosi da bario (Osservazzioni clinico-radiologiche e sperimentali). Med. Lav. **24**, 461—468 (1933). — Branisavljevic, M., Z. Kopac, G. Merkulov u. S. Teofanovic: Arhiv. Higijenu Rada **4**, 307—324 (1953). Ref. Staub **1954**, 513. — Feci, L.: La pneumoconiosi nei lavoratori di barite (Nota preventiva). Radiol. med. **20**, 620—624 (1933). — Fiore: Zit. bei Pancheri. — Gärtner, H.: Der derzeitige Stand der Staublungenforschung. In Die Staublungenerkrankungen, Bd. 2, Bericht über die 2. Internat. Staublungen-Tagg, Münster, 1953. Darmstadt: Dietrich Steinkopff 1954. — Nuck, K.: Jber. der Preuß. Gewerbemed.räte 1937. — Pancheri, G.: Sul alcune forme di pneumoconiosi, particolarmente studiate in Italia (Tio-pneumoconiosi e baritosi). Med. Lav. **41**, 73—77 (1950). — Pendergrass, E. P., and R. R. Greening: Baritosis. Report of a case. A.M.A. Arch. of Industr. Hyg. **7**, 44—48 (1953). — Pendergrass, E. P., and S. S. Leopold: Benign pneumoconiosis. J. Amer. med. Assoc. **127**, 701—705 (1945). — Preti, L., e P. Talini: La pneumoconiosi da bario nel quadro radiologico. In Bericht VIII. Internat. Kongr. Unfallmed. und Berufskrkh., Frankfurt a. M. 1938, Bd. 2. S. 963—965, 1939. — Spedini, F., e P. Valdini: Contributo allo studio della pneumoconiosi da barite. Radiol. med. **26**, 1—31 (1933). — Worth G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln: Staufen-Verlag 1954. — Zorn, D., u. G. Worth: Staublungen im Röntgenbild. Köln: Staufen-Verlag 1952.

Regierungs-Gewerbemedizinalrat Dr. E. Wende, Niedersächsisches Landesinstitut für Arbeitsmedizin und Gewerbehygiene Hannover, Bertastr. 4—6

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 186—202 (1956)

Aus der Abteilung für Gewerbekrankheiten, Karolinska Sjukhuset, Stockholm 60 (Schweden)

Gewerbehygienische Kontrolle bei Herstellung von Alkylquecksilberverbindungen

Von

E. Franke und K. D. Lundgren, Stockholm

Mit 18 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. Juni 1956)

Chemie

Für die organischen Quecksilberverbindungen gilt das Strukturschema:

A—Hg—B.

In den handelsüblichen Quecksilberverbindungen ist Gruppe A ein organisches Radikal, z. B. Methyl, Phenyl, Methoxyäthyl. Die andere Gruppe, B, kann von gleicher Art sein wie A, doch ist B im allgemeinen ein Anion; in diesem Falle handelt es sich um eine Ionenbindung zwischen Hg und B, und $A—Hg^+—B^-$ ist ein schwach dissoziiertes Salz.

Geschichte

Nach Hunter (1955) wurden organische Quecksilberverbindungen bei chemischer Forschung im Jahre 1863, bei der Behandlung von Krankheiten im Jahre 1887 und bei der Fabrikation von Saatbeizen sowie anderen pilztötenden Mitteln im Jahre 1914 zum ersten Mal verwendet.

Die Giftigkeit dieser Verbindungen ist lange bekannt gewesen, und es sind auch eine Reihe von Vergiftungsfällen veröffentlicht (vgl. u. a. Koelsch 1937, Hunter, Bomford und Russel 1940, Lundgren und Swensson 1948, 1950, Höök, Lundgren, Swensson 1954).

Anwendung

Heutzutage dienen die Alkylquecksilberverbindungen vor allem zur Beizung von Saatgut. Hieraus ergeben sich gewerbehygienische Probleme namentlich innerhalb von vier verschiedenen Arbeiterkategorien:

1. Arbeiter, welche sich mit der Herstellung von Beizmitteln beschäftigen,
2. Arbeiter, welche die Beizung von Saatgut bewerkstelligen,
3. Arbeiter, welche mit gebeiztem Saatgut säen und
4. Personal, welches in Samenkontrollanstalten Reinheits- und Keimfähigkeitsanalysen ausführt.

Außerdem kommen ganz zufällige Vergiftungen durch versehentlichen Genuß gebeizten Getreides sowie ferner ab und zu durch Ver-

Es wird über eine Lithoponeverstaubung der Lunge berichtet. Lithopone setzt sich aus Bariumsulfat und Zinksulfid zusammen. Sie ist frei von Kieselsäure. Trotz des eindrucksvollen Röntgenbefundes, der kleine, harte Herdschatten, jedoch keine Netz- oder Streifenschatten erkennen läßt, ließen sich objektiv Ausfälle im Bereich der Atemfunktion nicht nachweisen.

Literatur

Arrigoni, A.: La pneumonicosi da bario. Clin. med. ital. N. S. **64**, 299—324 (1933). — La pneumonicosi da bario (Osservazzioni clinico-radiologiche e sperimentali). Med. Lav. **24**, 461—468 (1933). — Branisavljevic, M., Z. Kopac, G. Merkulov u. S. Teofanovic: Arhiv. Higijenu Rada **4**, 307—324 (1953). Ref. Staub **1954**, 513. — Feci, L.: La pneumoconiosi nei lavoratori di barite (Nota preventiva). Radiol. med. **20**, 620—624 (1933). — Fiore: Zit. bei Pancheri. — Gärtner, H.: Der derzeitige Stand der Staublungenforschung. In Die Staublungenerkrankungen, Bd. 2, Bericht über die 2. Internat. Staublungen-Tagg, Münster, 1953. Darmstadt: Dietrich Steinkopff 1954. — Nuck, K.: Jber. der Preuß. Gewerbemed.räte 1937. — Pancheri, G.: Sul alcune forme di pneumoconiosi, particolarmente studiate in Italia (Tio-pneumoconiosi e baritosi). Med. Lav. **41**, 73—77 (1950). — Pendergrass, E. P., and R. R. Greening: Baritosis. Report of a case. A.M.A. Arch. of Industr. Hyg. **7**, 44—48 (1953). — Pendergrass, E. P., and S. S. Leopold: Benign pneumoconiosis. J. Amer. med. Assoc. **127**, 701—705 (1945). — Preti, L., e P. Talini: La pneumoconiosi da bario nel quadro radiologico. In Bericht VIII. Internat. Kongr. Unfallmed. und Berufskrkh., Frankfurt a. M. 1938, Bd. 2. S. 963—965, 1939. — Spedini, F., e P. Valdini: Contributo allo studio della pneumoconiosi da barite. Radiol. med. **26**, 1—31 (1933). — Worth G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln: Staufen-Verlag 1954. — Zorn, D., u. G. Worth: Staublungen im Röntgenbild. Köln: Staufen-Verlag 1952.

Regierungs-Gewerbemedizinalrat Dr. E. Wende, Niedersächsisches Landesinstitut für Arbeitsmedizin und Gewerbehygiene Hannover, Bertastr. 4—6

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 186—202 (1956)

Aus der Abteilung für Gewerbekrankheiten, Karolinska Sjukhuset, Stockholm 60 (Schweden)

Gewerbehygienische Kontrolle bei Herstellung von Alkylquecksilberverbindungen

Von

E. Franke und K. D. Lundgren, Stockholm

Mit 18 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. Juni 1956)

Chemie

Für die organischen Quecksilberverbindungen gilt das Strukturschema:

A—Hg—B.

In den handelsüblichen Quecksilberverbindungen ist Gruppe A ein organisches Radikal, z. B. Methyl, Phenyl, Methoxyäthyl. Die andere Gruppe, B, kann von gleicher Art sein wie A, doch ist B im allgemeinen ein Anion; in diesem Falle handelt es sich um eine Ionenbindung zwischen Hg und B, und $A—Hg^{+}—B^{-}$ ist ein schwach dissoziiertes Salz.

Geschichte

Nach Hunter (1955) wurden organische Quecksilberverbindungen bei chemischer Forschung im Jahre 1863, bei der Behandlung von Krankheiten im Jahre 1887 und bei der Fabrikation von Saatbeizen sowie anderen pilztötenden Mitteln im Jahre 1914 zum ersten Mal verwendet.

Die Giftigkeit dieser Verbindungen ist lange bekannt gewesen, und es sind auch eine Reihe von Vergiftungsfällen veröffentlicht (vgl. u. a. Koelsch 1937, Hunter, Bomford und Russel 1940, Lundgren und Swensson 1948, 1950, Höök, Lundgren, Swensson 1954).

Anwendung

Heutzutage dienen die Alkylquecksilberverbindungen vor allem zur Beizung von Saatgut. Hieraus ergeben sich gewerbehygienische Probleme namentlich innerhalb von vier verschiedenen Arbeiterkategorien:

1. Arbeiter, welche sich mit der Herstellung von Beizmitteln beschäftigen,
2. Arbeiter, welche die Beizung von Saatgut bewerkstelligen,
3. Arbeiter, welche mit gebeiztem Saatgut säen und
4. Personal, welches in Samenkontrollanstalten Reinheits- und Keimfähigkeitsanalysen ausführt.

Außerdem kommen ganz zufällige Vergiftungen durch versehentlichen Genuß gebeizten Getreides sowie ferner ab und zu durch Ver-

zehren desselben in selbstmörderischer Absicht vor. (Vgl. hierzu TIMM 1931, TEJNING 1951, SANDBERG 1956.)

Symptomatologie

An der *Haut* können die Alkylquecksilberverbindungen Dermatitiden hervorrufen. Die ersten Erscheinungen sind erhöhte Eigenwärme, Rötung, Schwellung und ein brennendes Gefühl. Später kann es zur Blasenbildung kommen; die Blasen können platzen, und es entsteht ein nässendes, mit Krusten bedecktes Ekzem. Nach dem ersten Kontakt können sich diese Symptome jederzeit einstellen, von ein paar Tagen bis zu mehreren Wochen. Ein Reizzustand der Nasen-, Mund- und Rachenschleimhaut bei Alkylquecksilberverbindungen ausgesetzten Personen wird häufig beschrieben. Derartige Symptome können sich bereits nach kurzer Exposition entwickeln und klingen in der Regel rasch ab, wenn diese aufhört.

Bei *akuter* Alkylquecksilbervergiftung hat man Erscheinungen seitens der Luftwege und des Magen-Darmkanals beschrieben. Andere Autoren haben über Kopfschmerzen, Schwächegefühl und andere nervöse Symptome berichtet. Muskelschmerzen sind beobachtet worden. Albuminurie ist nur in wenigen Fällen als vorübergehende Erscheinung erwähnt.

Bei der *chronischen* Alkylquecksilbervergiftung fehlen Darm- und Nierensymptome. Anfangs tritt ein unspezifisches neurasthenisches Syndrom mit Müdigkeit, Erinnerungs- und Konzentrationsschwierigkeiten, Launenhaftigkeit und Kopfschmerzen auf. Charakteristisch für die Erkrankung ist jedoch, daß sich bereits frühzeitig Parästhesien der Lippen, Zunge, Finger und Zehen einstellen, sowie daß sich später eine Ataxie entwickelt, welche in Dysarthrie, Dysphagie, Gehschwierigkeiten bis zur Abasie zum Ausdruck kommt, d. h. in Koordinationsstörungen verschiedenen Grades. In einer Reihe von Fällen kommt es zur Einschränkung des Gesichtsfeldes.

Das Krankheitsbild der *chronischen* Alkylquecksilbervergiftung wird somit völlig von Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems (ZNS) beherrscht, und zwar im Gegensatz zum Bilde der Vergiftungen mit anorganischem Quecksilber, wo Darm- und Nierenschäden im Vordergrund stehen; bei den chronischen Vergiftungen mit anorganischem Quecksilber, dem Mercurialismus, entwickeln sich indessen Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems vom Typ der Encephalopathie mit gesteigerter Erregbarkeit und (als wichtigste Manifestation) Tremor.

Der klassische Bericht stammt von HUNTER, BOMFORD und RUSSEL (1940): 4 Fälle infolge von Einatmung von Methylquecksilberverbindungen in einer Fabrik für pilztötende Bestäubungsmittel. Bis auf Tremor fehlten die Erscheinungen der Vergiftung durch anorganisches Quecksilber, und ausschließlich das Nervensystem war befallen. Es

bestanden schwere generalisierte Ataxie, Dysarthrie und erhebliche Einschränkung des Gesichtsfelds und das Babinskische Zeichen war in 2 Fällen positiv. Tierversuche an einer Anzahl von Ratten und einem Affen machten ersichtlich, daß Methylquecksilberjodid und -nitrat das Nervensystem selektiv beeinflussen und ein tabesähnliches Bild hervorrufen, bei dem auf eine ausgedehnte periphere Neuritis eine Hinterhornentartung folgt, mit entsprechender Sensibilitätsstörung im Trigeminusgebiet und hochgradiger Einschränkung des Gesichtsfelds. In der Großhirnrinde des Affen fand man encephalitische Veränderungen, welche an die bei progressiver Paralyse vorhandenen erinnerten, sowie bei einigen Ratten Entartung der Körnerschicht im Mittellappen des Kleinhirns. Der am schwersten erkrankte Patient in dieser Fallreihe kam 15 Jahre nach Aufhören der Exposition ad exitum. Bei der Obduktion wurde festgestellt, daß die generalisierte Ataxie durch Atrophie der Kleinhirnrinde verursacht war, welche selektiv die Körnerschicht des Neocerebellum betraf, während die konzentrische Gesichtsfeldeinschränkung durch doppelseitige Rindenatrophie in der Area striata bedingt war (Hunter und Russel 1954).

Swenssons Untersuchungen (1952) bestätigten histologisch die selektive Schädigung gewisser Abschnitte des ZNS durch organische Quecksilberverbindungen. „Es gelang der Nachweis von Zellschädigungen in der Körnerschicht des Kleinhirns, in den Purkinjeschen Zellen im Kleinhirn sowie in Zellen des Rückenmarks." Von größter Bedeutung im Hinblick auf vorliegende Arbeit ist Swenssons Hinweis: „Man beachte, daß diffuse Schädigung der Nervenzellen auch bei Tieren konstatiert werden konnte, bei denen nach der Behandlung mit dem Gift keinerlei Erscheinungen einer Schädigung auftraten. Anscheinend schädigen diese schweren Nervengifte die Nervenzellen schon in sehr kleinen Dosen. Nervale Symptome kommen zustande, wenn die Schädigungen umfangreich genug sind. Diese Erkenntnis ist äußerst wichtig für unser Verhalten gegenüber der Möglichkeit wiederholter Exposition für sehr kleine Mengen dieser Verbindungen . . ." Großes Interesse besitzt ferner der Umstand, daß es nicht möglich war, irgendwelche grundsätzlichen Unterschiede zwischen den untersuchten Substanzen, Methylquecksilberchlorid, Äthylquecksilberchlorid, Methylquecksilberdicyandiamid, Äthylquecksilberdicyandiamid und Phenylquecksilberacetat, festzustellen.

Durch die erste schwedische Beschreibung von Herner (1945) wird in schöner Weise veranschaulicht, wie gerade die Koordinationsstörungen dem klinischen Bild sein Gepräge verleihen. Der betreffende Kranke verlor die Fähigkeit, zu schreiben und zu gehen, überhaupt die Fähigkeit, koordinierte Muskelbewegungen auszuführen, seine Sprache wurde undeutlich sowie schließlich ganz unverständlich. Bei vorliegender

Untersuchung hatten wir Gelegenheit, diesen Patienten nachzuuntersuchen; wir kommen später hierauf zurück.

Ahlmark (1948) beschrieb 5 Fälle, davon 2 mit tödlichem Ausgang, von Vergiftung durch Methylquecksilberverbindungen. In sämtlichen Fällen begann die Erkrankung mit Kribbeln und Empfindungslosigkeit in den Fingern und Lippen, und der weitere Verlauf war durch schwere Inkoordination der Bewegungen gekennzeichnet, welche schließlich sowohl Sprechen wie Gehen verhinderten. Bei einem der Kranken entwickelten sich konzentrische Skotome, welche zur völligen Erblindung führten.

Daß auch andere neurologische Bilder entstehen können, zeigt Fall 1 in der Arbeit von Höök, Lundgren und Swensson (1954), wo sich sichere schlaffe Lähmungen entwickelten und wo die rasche Verschlimmerung vor dem Tode von Symptomen gesteigerten intrakranialen Drucks begleitet war. Es handelte sich hier allerdings um einen foudroyant verlaufenden Fall nach ungewöhnlich massiver Exposition.

Das Syndrom kann sich rasch entwickeln und in schwereren Fällen zum Tode führen. Die Symptome können andererseits auch stationär bleiben und wechselnde Invalidität bewirken. In den leichteren Fällen sehen wir eine mehr oder minder vollständige, subjektive und objektive Wiederherstellung.

Es sei nachdrücklich betont, daß die Symptome sich erst mehrere Wochen bis 2 Monate nach Aufhören der Exposition bemerkbar machen können.

In den letzten Jahren sind mehrere Untersuchungen veröffentlicht worden, bei denen es sich um Arbeiter handelte, deren Exposition in der Beizung von Saatgut und Arbeit mit gebeiztem Saatgut bestand (s. beispielsweise Lundgren und Swensson 1948, 1953). Es liegen dagegen keine Untersuchungen an Arbeitern vor, welche Beizmittel herstellen. Ein diesbezüglicher Bericht dürfte infolgedessen Interesse besitzen.

Eigene Untersuchungen

Während etwa 10 Jahren hat der eine von uns (Lundgren) die medizinisch-hygienische Kontrolle eines Fabrikbetriebes ausgeübt, in dem Alkylquecksilber als aktive Substanz enthaltende Beizmittel hergestellt wurden. Von 1948 ab fand die Herstellung in derselben Fabrik statt, in welcher durchschnittlich 13 Mann beschäftigt waren. Der Fabrik ist ein chemisch-biologisches Laboratorium mit rund 10 Angestellten angegliedert.

Herstellungsprozeß. Aus begreiflichen Gründen ist es nicht möglich den Herstellungsprozeß im einzelnen zu beschreiben, um so weniger, als die Fabrikationsräume im Laufe der Jahre umgeändert und verbessert

worden sind. Folgendes kann indessen hinsichtlich spezieller Gefahrenmomente und Schutzmaßnahmen gegen diese angegeben werden. Bei der Herstellung geht man von metallischem Quecksilber aus. Der ganze Prozeß geht stufenweise in einem geschlossenen System in gut durchlüfteten Abzügen vonstatten. Die Arbeitsräume haben eine gute Allgemeinventilation. Die Arbeiter tragen während der Arbeit spezielle Unterwäsche, Strümpfe, Schutzkleidung und Schuhe oder Gummistiefel, und den Abschluß der Arbeitsschicht bildet Abwaschen unter der Dusche. Bei den Arbeitsmomenten, wo der Arbeiter im Abzugskabinett arbeiten muß, trägt er Gummihandschuhe, Arbeitsschürze und Frischluftmaske.

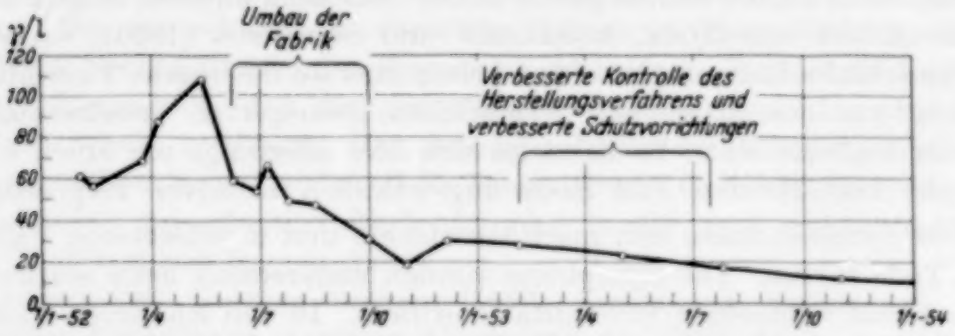


Abb. 1. Untersuchung an Ort und Stelle. Ausscheidung von Quecksilber im Urin in einer Fabrik von Saatbeizmitteln

Wie aus der Beschreibung hervorgeht, kann der Arbeiter bei den frühen Arbeitsmomenten metallischem Quecksilber ausgesetzt sein, und das gleiche gilt für gewisse Extraktionsprozesse. In gewissen Fällen kommen Arbeitsmomente vor, welche außerhalb der gewöhnlichen Arbeitsordnung liegen: zu diesen sind gewisse Reparationsarbeiten zu rechnen, gewisse Extraktionsprozesse sowie Betriebsunfälle; all das erheischt besondere Wachsamkeit vom Standpunkt des Arbeitsschutzes. Die Schutzausrüstung ist die oben angegebene, d. h. Frischluftmaske und Schutzkleidung.

Arbeit mit Quecksilberverbindungen im Laboratorium

Die Arbeit im Laboratorium gilt als weniger gefährlich, da es sich im allgemeinen um sehr kleine Mengen von giftigen Substanzen handelt. Auch die im Laboratorium Beschäftigten verwenden bei der Arbeit mit diesen Substanzen Frischluftmasken und Schutzkleidung. Besondere Abzüge sind im Gebrauch, und zwar solche mit kontinuierlicher Wasserspülung, so daß sich giftige Stoffe nicht ansammeln können, sondern sofort weggespült werden.

Die *ärztliche Untersuchung* findet sowohl bei der Anstellung im Betrieb als auch periodisch jeden Monat oder öfter statt.

Zur *Anstellungsuntersuchung* gehören eingehende Anamnese, somatisch-neurologische Untersuchung sowie Laboratoriumsuntersuchungen einschließlich vollständigen Blutbilds, Blutsenkung und Wassermann, Urinuntersuchung auf Eiweiß und Zucker. Zur Ablehnung des Bewerbers führen gewisse gegenwärtige oder frühere Geistes- oder Nervenkrankheiten, hoher Blutdruck, Hautkrankheiten, allergische Krankheiten, seropositive Lues latens, Schädeltraumen bzw. Lebererkrankungen, von welchen ausgeprochene Restsymptome zurückgeblieben sind, Albuminurie, Anzeichen von Diabetes. Anämie oder hoher Blutsenkungswert veranlassen gründliche Durchuntersuchung sowie u. U. Behandlung, falls der Betreffende angestellt ist. Die Elektroencephalographie wird dagegen bei der Anstellung nicht ausgeführt.

Um einen Ausgangswert zu erhalten, werden Urinproben zur Quecksilberbestimmung entnommen und nach Johansson-Uhrnell (1955) analysiert. Die analysierte Harnmenge beträgt $^1/_2$ l. Bei der *periodischen Untersuchung*, welche mindestens einmal monatlich stattfindet, wird der Betreffende über die Arbeit (etwaige Unfälle usw.) sowie seinen Gesundheitszustand befragt. Hierbei versucht man, unter Vermeidung von Suggestivfragen, sich von dem Vorkommen subjektiver Beschwerden einen Begriff zu bilden. Die ärztliche Untersuchung besteht aus somatischer und neurologischer Befunderhebung.

Die Quecksilberausscheidung im Urin wird laufend kontrolliert, in der Regel jeden Monat. Bei Betriebsunfällen u. dgl. geschieht dies häufiger.

Im Anschluß an Unfälle, gesteigerte Quecksilberausscheidung oder aus anderen Gründen findet fachärztliche neurologische Untersuchung (Franke) statt.

Man erstrebt einen Wechsel zwischen gefährdender und nicht gefährdender Arbeit im Abstand von 2 Monaten. Falls die Harnwerte 30 bis 50 μg/l übersteigen, wird jedoch der betreffende Arbeiter sogleich in nicht gefährdende Arbeit versetzt und weiterhin laufend kontrolliert, bis der Wert auf 10—15 μg/l gesunken ist. Im Laboratorium wird von einem Arbeitswechsel abgesehen. Es bestehen indessen Möglichkeiten, die Arbeit mit organischen Quecksilberpräparaten in gewissem Umfang zu regulieren.

Resultate

Harnanalysen

Wie an anderer Stelle (Lundgren und Swensson 1948) betont, ermöglicht die regelmäßig durchgeführte Untersuchung des Urins auf Quecksilber bei der Arbeit mit organischen Quecksilberpräparaten eine Frühdiagnose der Quecksilberschädigung.

Typkurven

Da es erwünscht erschien, soweit möglich, sämtliche Arbeiter in allen Momenten des Herstellungsprozesses Übung und Erfahrung erwerben zu lassen, bestehen Schwierigkeiten, zusammenhängende Ausscheidungskurven für ein und dieselbe Arbeit während längerer Zeit von ein und demselben Arbeiter zu erhalten. Gewisse Typkurven lassen sich jedoch unterscheiden (vgl. Kurven zu Fall 1—17).

I. „Allgemeine Exposition"

Fall 1. P. A. P., geb. 1902. 1940 in der Abteilung als Aufseher angestellt. In der Anamnese mehrfach akute Dermatitis während der Arbeit.

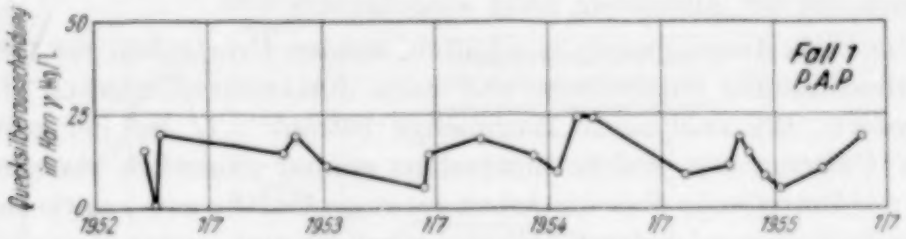


Abb. 2. Fall 1. Allgemeine Exposition

Fall 2. 306 K. G. L., geb. 1893. 1950 in der Abteilung als Aufräumemann angestellt. Keine akuten Beschwerden im Anschluß an die Arbeit.

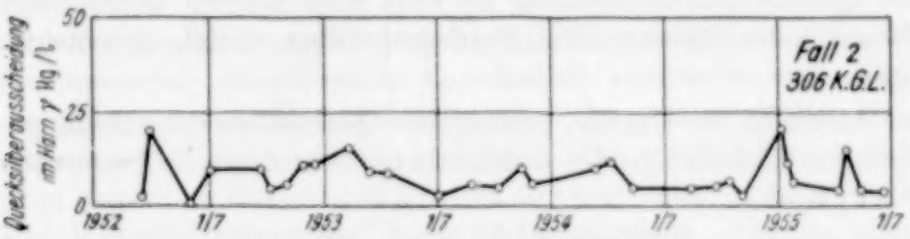


Abb. 3. Fall 2. Allgemeine Exposition

In Fall 1 und 2 fand kein Wechsel zwischen gefährdender und nicht gefährdender Arbeit statt. Die Tätigkeit des Aufsehers bestand u. a. im Einsammeln von Proben in verschiedenen Phasen des Herstellungsprozesses sowie in Kontrollarbeiten anderer Art. Der Aufräumemann war wie der Aufseher einmal ganz allgemein durch den Aufenthalt in den Fabrikräumen gefährdet, sodann durch Zusammensuchen quecksilberbeschmutzten Materials (Kleidungsstücke usw.). Die intensivere Exposition beim Sammeln von Proben kommt in den etwas höheren Werten beim Aufseher im Vergleich zum Aufräumemann zum Ausdruck. — In beiden Fällen ergibt sich ein gewisser Maßstab für die durchschnittliche — „allgemeine" — Exposition bei der Fabrikation.

II. Laboratoriumspersonal

a) Biologische Abteilung

Fall 3. G. M. E., geb. 1907. Arbeitet seit 1941 im biologischen Laboratorium. Keine akuten Beschwerden.

Fall 4. I. T., geb. 1919. Arbeitet seit 1952 im biologischen Laboratorium. Keine akuten Beschwerden.

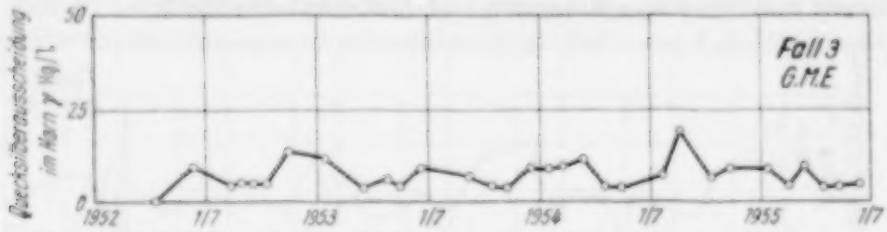


Abb. 4. Fall 3. Exposition in Laboratorium: saisonmäßige Steigerungen

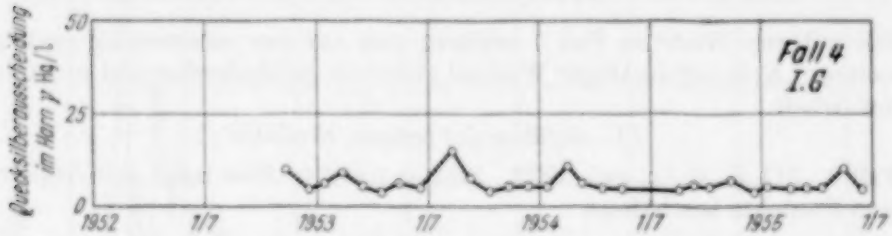


Abb. 5. Fall 4. Exposition in Laboratorium: saisonmäßige Steigerungen

Man findet in Fall 3 und 4 durchschnittlich niedrige Werte mit gewissen Steigerungen, denen eine stärkere Exposition gelegentlich der saisonmäßigen Probebeizungen entspricht.

b) Chemisch-analytisches Laboratorium

Fall 5. S. E. B., geb. 1924. Seit 1946 im chemischen Laboratorium angestellt. Keine akuten Beschwerden.

Fall 6. E. M. L., geb. 1926. Seit 1951 im chemischen Laboratorium angestellt. Keine akuten Beschwerden.

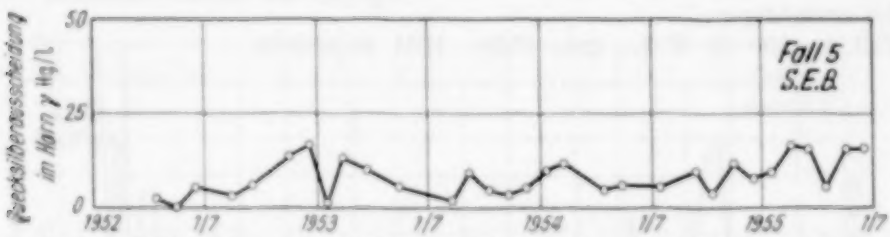


Abb. 6. Fall 5. Exposition in Laboratorium: saisonmäßige Steigerungen

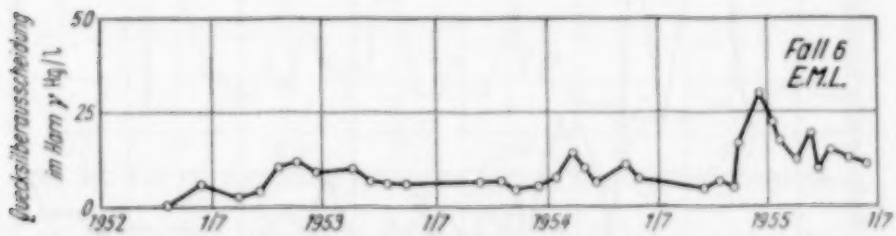


Abb. 7. Fall 6. Exposition in Laboratorium: saisonmäßige Steigerungen

Bei Fall 5 und 6 haben die Kurven bis zu einem gewissen Grade dieselbe Wellenform wie die Kurven für das Personal des biologischen Laboratoriums. Fall 6 war im Dezember 1954 bei der Arbeit in einer Versuchsstation metallischem Quecksilber und Methylquecksilberverbindungen ausgesetzt.

III. Säuberung von Wiederverpackungen

Fall 7. 309 E. G., geb. 1898. 1941 angestellt. Während der ganzen Zeit mit Säuberung von Wiederverpackungen und Einpacken beschäftigt.

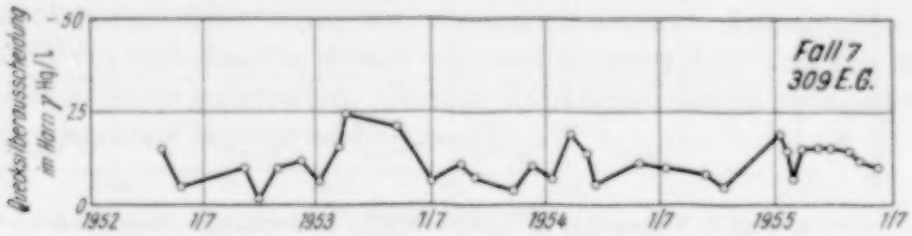


Abb. 8. Fall 7. Exposition bei Arbeit mit Wiederverpackungen

Die höheren Werte in Fall 7 erklären sich aus der saisonmäßig gesteigerten Exposition. Kein regelmäßiger Wechsel zwischen gefährdender und nicht gefährdender Arbeit.

IV. Abfüllen des fertigen Produkts

Fall 8. 311 K. B. L., geb. 1932. 1952 angestellt. War lange mit Abfüllen des fertigen Produkts beschäftigt.

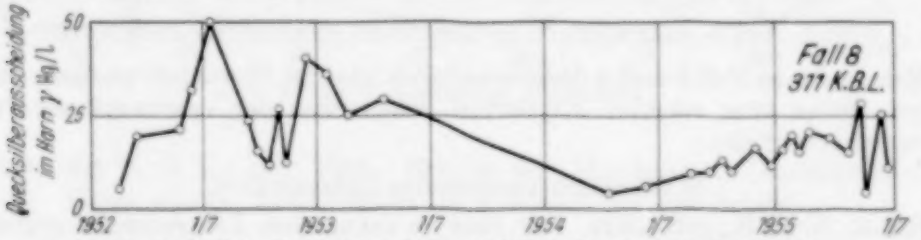


Abb. 9. Fall 8. Exposition beim Abfüllen des fertigen Produkts

In Fall 8 traten im Anschluß an *Leckage* höhere Werte auf (1952), welche während des Militärdienstes 1952/53 sanken, um später bei erneuter Exposition (1953) wieder anzusteigen.

Fall. 9. 300 H. W. L., geb. 1924. 1951 angestellt.

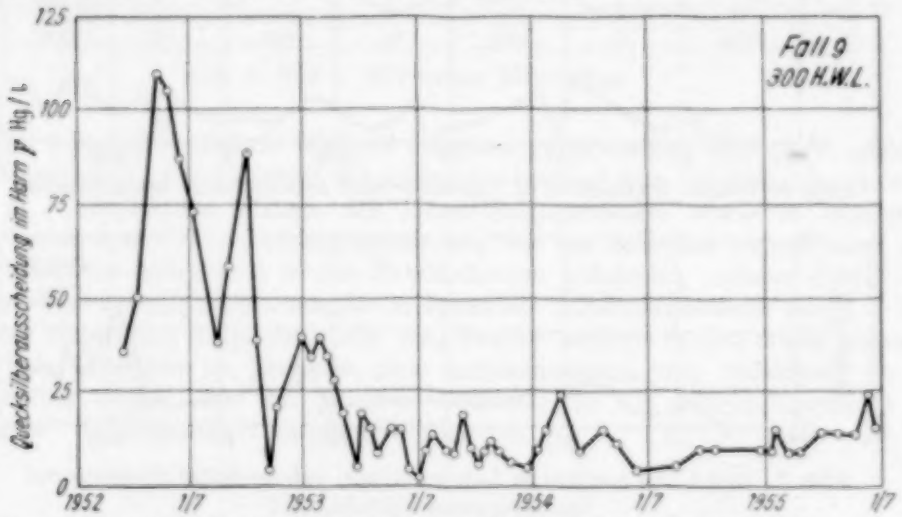


Abb. 10. Fall 9. Exposition beim Abfüllen des fertigen Produkts

In Fall 9 ist der Höchstwert im Jahre 1942 durch Exposition bei Arbeit in frühen Phasen des Prozesses bedingt. 1953 und später mit Abfüllen des fertigen Produkts beschäftigt.

V. Extraktion von Katalysatoren sowie anderen bei dem Prozeß verwendeten Reagentien

Fall 10. 313 F. W. W., geb. 1919. Neujahr 1951/52 angestellt.

In Fall 10 ist der Höchstwert Anfang 1952 auf Exposition durch Unfall in früheren Phasen des Prozesses zurückzuführen (vgl. Fall 9 und Fall 15). Bei dieser

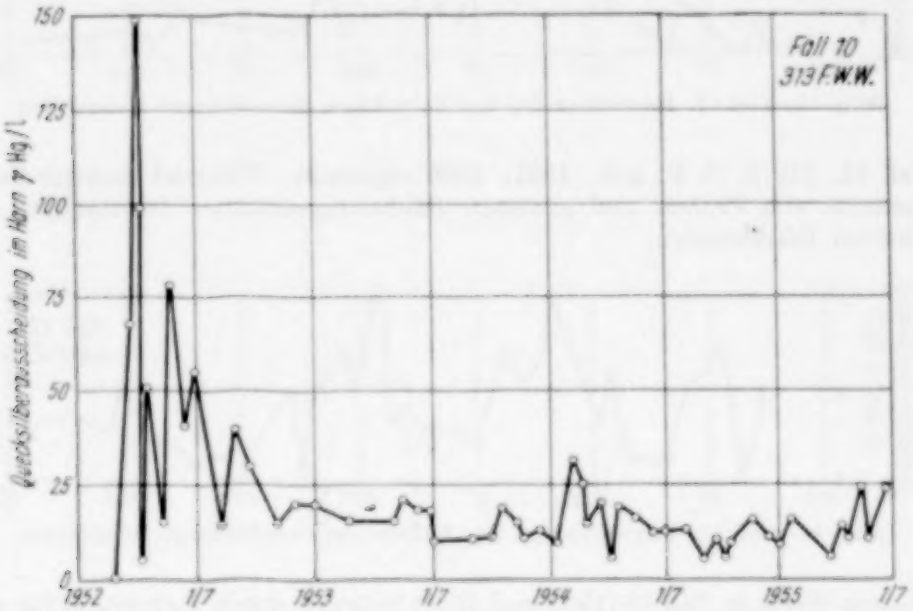


Abb. 11. Fall 10. Exposition bei der Extraktion verschiedener Reagentien

Gelegenheit mit BAL behandelt. Später mit Extraktion von u. a. Katalysator beschäftigt. Im Anschluß an den Unfall Hautbeschwerden. Sonst o. B.

Fall 11. 308 A. H. W., geb. 1920. Ungefähr gleichzeitig wie Fall 9 angestellt und mit ähnlicher Arbeit beschäftigt.

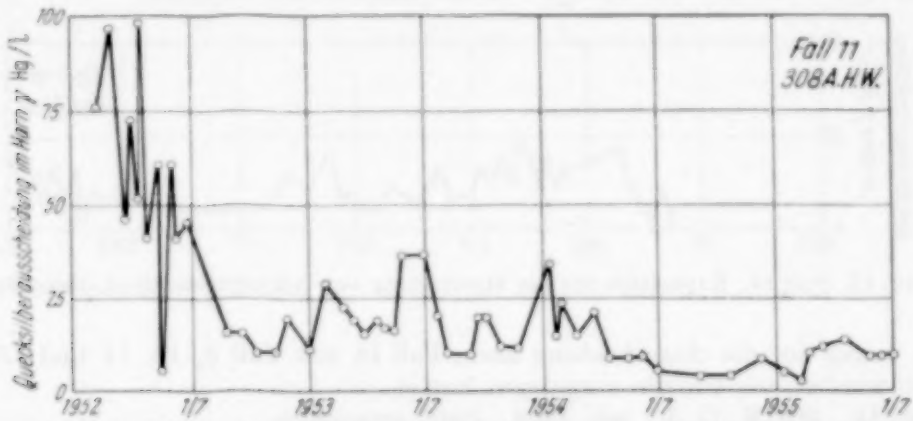


Abb. 12. Fall 11. Exposition bei der Extraktion verschiedener Reagentien

Fall 11: Höchstwert (1952) wie bei Fall 9 durch Unfall in frühen Phasen des Prozesses bedingt. Subjektiv beschwerdefrei.

Fall 12. 307 Z. W. T., geb. 1932. 1951 angestellt. War lange mit Extraktion von Katalysator u. ä. beschäftigt.

Höhere Werte in Fall 12 Anfang 1953 bei Arbeit in frühen Phasen des Prozesses und Einsammeln von Proben bei gewissen Versuchen. Keine subjektiven Beschwerden.

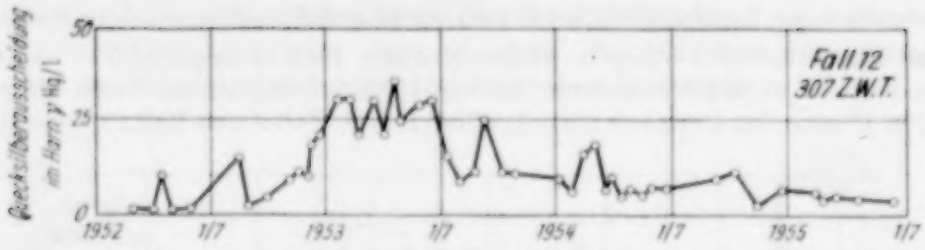


Abb. 13. Fall 12. Exposition bei der Extraktion verschiedener Reagentien

Fall 13. 310 E. R. P., geb. 1921. 1950 angestellt. Während längerer Zeit mit Einsammeln von Proben und gewissen Säuberungsarbeiten beschäftigt. Keine subjektiven Beschwerden.

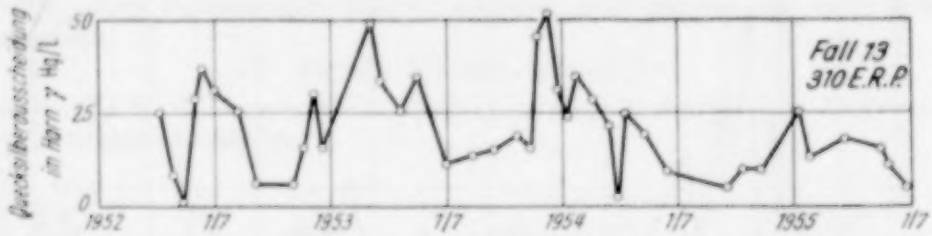


Abb. 14. Fall 13. Exposition bei der Extraktion verschiedener Reagentien

Höhere Werte in Fall 13 (1953 und 1954) teilweise durch Exposition für metallisches Quecksilber bedingt.

VI. Herstellung von Alkylquecksilberhalogeniden

Fall 14. 301 J. H. N., geb. 1931. In der Abteilung 1952 nach einer vorangehenden Periode (1943—1946) angestellt. Lange ohne größere Unfälle in frühen Phasen des Prozesses beschäftigt. Keine akuten Beschwerden.

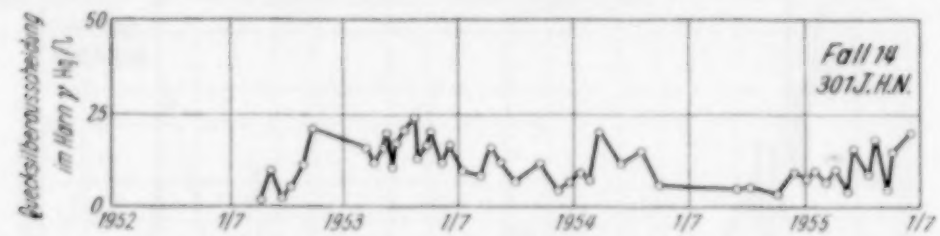


Abb. 15. Fall 14. Exposition bei der Herstellung von Alkylquecksilberhalogeniden

In bezug auf die Ausscheidung kann Fall 14 mit Fall 9, 10, 11 und 15 verglichen werden, wo Unfälle vorgelegen hatten.

Fall 15. 303 K. G. J., geb. 1908. 1946 angestellt.

Fall 15: Leberruptur in der Anamnese. 1949 Hepatitis acuta ohne Komplikationen. Später beschwerdefrei. Während langer Perioden in frühen Phasen des Prozesses beschäftigt. Hierbei Unfall (1952) mit hohen Werten (vgl. Fall 9, 10 und 11). Bei dieser Gelegenheit mit BAL behandelt (vgl. Fall 10). Juni 1953 und Mai 1954 ebenfalls Unfälle gelegentlich gewisser Arbeiten. Keine spezielle Behandlung. Bis auf Hautbeschwerden (1952) o. B.

Fall 16. 312 J. E. M. J., geb. 1096. 1952 angestellt, lange in frühen Phasen des Prozesses beschäftigt. Ein einziges Mal Dermatitis.

V. Extraktion von Katalysatoren sowie anderen bei dem Prozeß verwendeten Reagentien

Fall 10. 313 F. W. W., geb. 1919. Neujahr 1951/52 angestellt.

In Fall 10 ist der Höchstwert Anfang 1952 auf Exposition durch Unfall in früheren Phasen des Prozesses zurückzuführen (vgl. Fall 9 und Fall 15). Bei dieser

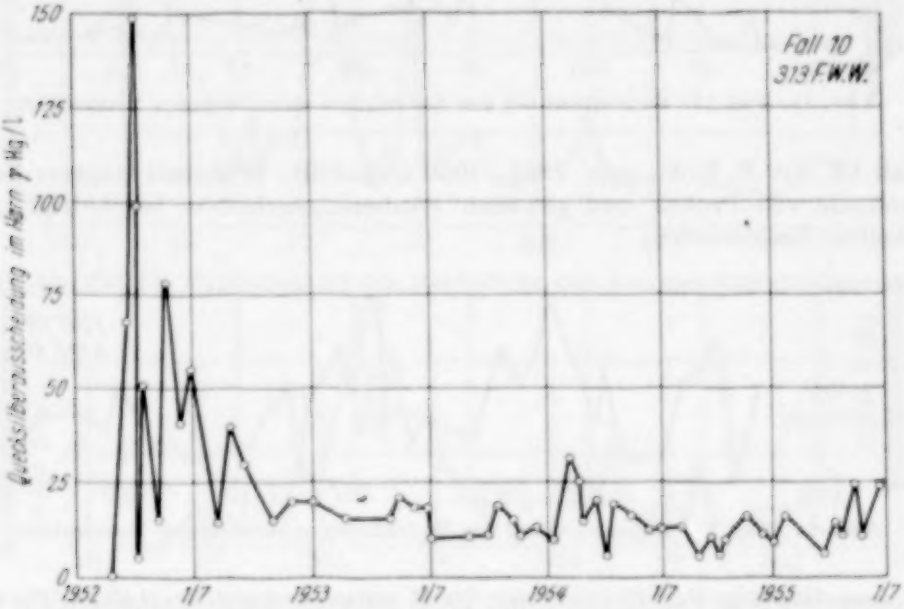


Abb. 11. Fall 10. Exposition bei der Extraktion verschiedener Reagentien

Gelegenheit mit BAL behandelt. Später mit Extraktion von u. a. Katalysator beschäftigt. Im Anschluß an den Unfall Hautbeschwerden. Sonst o. B.

Fall 11. 308 A. H. W., geb. 1920. Ungefähr gleichzeitig wie Fall 9 angestellt und mit ähnlicher Arbeit beschäftigt.

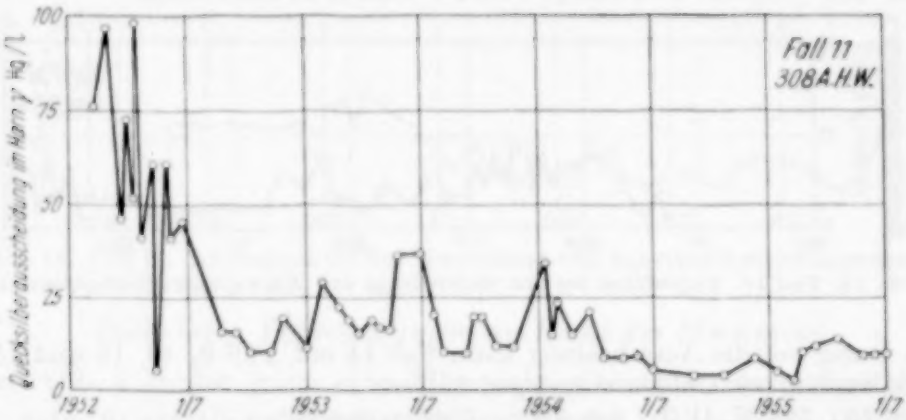


Abb. 12. Fall 11. Exposition bei der Extraktion verschiedener Reagentien

Fall 11: Höchstwert (1952) wie bei Fall 9 durch Unfall in frühen Phasen des Prozesses bedingt. Subjektiv beschwerdefrei.

Fall 12. 307 Z. W. T., geb. 1932. 1951 angestellt. War lange mit Extraktion von Katalysator u. ä. beschäftigt.

Höhere Werte in Fall 12 Anfang 1953 bei Arbeit in frühen Phasen des Prozesses und Einsammeln von Proben bei gewissen Versuchen. Keine subjektiven Beschwerden.

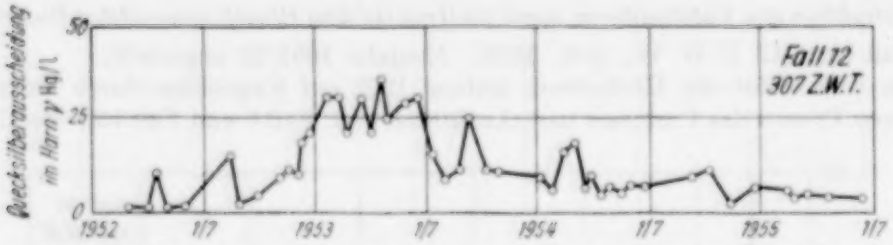


Abb. 13. Fall 12. Exposition bei der Extraktion verschiedener Reagentien

Fall 13. 310 E. R. P., geb. 1921. 1950 angestellt. Während längerer Zeit mit Einsammeln von Proben und gewissen Säuberungsarbeiten beschäftigt. Keine subjektiven Beschwerden.

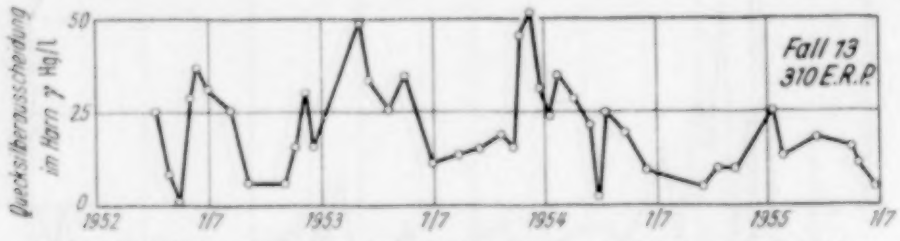


Abb. 14. Fall 13. Exposition bei der Extraktion verschiedener Reagentien

Höhere Werte in Fall 13 (1953 und 1954) teilweise durch Exposition für metallisches Quecksilber bedingt.

VI. Herstellung von Alkylquecksilberhalogeniden

Fall 14. 301 J. H. N., geb. 1931. In der Abteilung 1952 nach einer vorangehenden Periode (1943—1946) angestellt. Lange ohne größere Unfälle in frühen Phasen des Prozesses beschäftigt. Keine akuten Beschwerden.

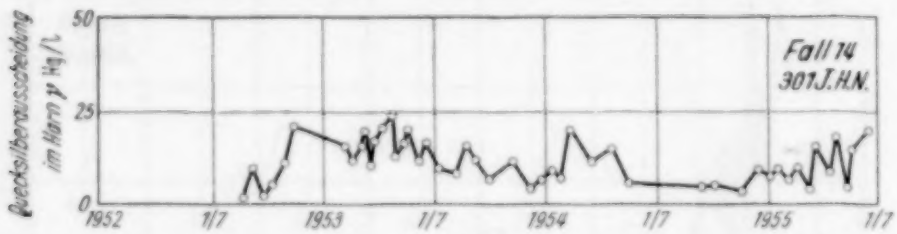


Abb. 15. Fall 14. Exposition bei der Herstellung von Alkylquecksilberhalogeniden

In bezug auf die Ausscheidung kann Fall 14 mit Fall 9, 10, 11 und 15 verglichen werden, wo Unfälle vorgelegen hatten.

Fall 15. 303 K. G. J., geb. 1908. 1946 angestellt.

Fall 15: Leberruptur in der Anamnese. 1949 Hepatitis acuta ohne Komplikationen. Später beschwerdefrei. Während langer Perioden in frühen Phasen des Prozesses beschäftigt. Hierbei Unfall (1952) mit hohen Werten (vgl. Fall 9, 10 und 11). Bei dieser Gelegenheit mit BAL behandelt (vgl. Fall 10). Juni 1953 und Mai 1954 ebenfalls Unfälle gelegentlich gewisser Arbeiten. Keine spezielle Behandlung. Bis auf Hautbeschwerden (1952) o. B.

Fall 16. 312 J. E. M. J., geb. 1096. 1952 angestellt, lange in frühen Phasen des Prozesses beschäftigt. Ein einziges Mal Dermatitis.

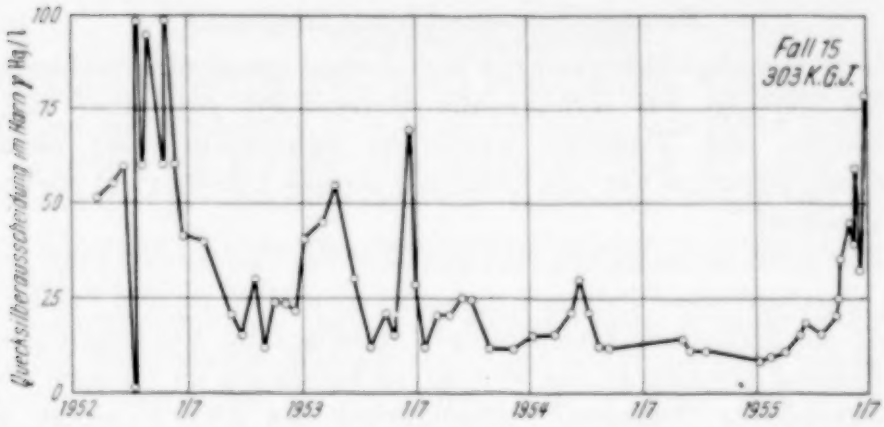


Abb. 16. Fall 15. Exposition bei der Hersteilung von Alkylquecksilberhalogeniden

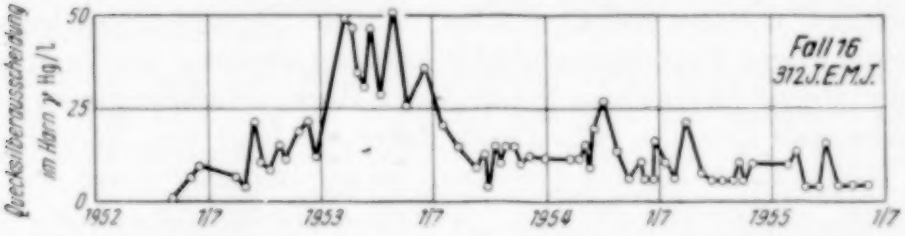


Abb. 17. Fall 16. Exposition bei der Herstellung von Alkylquecksilberhalogeniden

Der hohe Wert in Fall 16 ergab sich im Anschluß an Betriebsunfälle.

Fall 17. 317 A. H. E., geb. 1903. 1946 angestellt und während längerer Zeit in frühen Phasen des Prozesses beschäftigt. Im Zusammenhang mit den höheren Werten Dermatitis (1953). Später mit Abfüllen und Aufräumearbeiten beschäftigt.

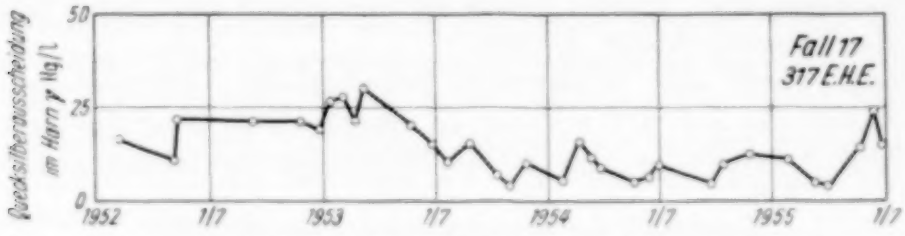


Abb. 18. Fall 17. Exposition bei der Herstellung von Alkylquecksilberhalogeniden

Technische Verbesserungen an Hand der Harnprobe

In Abb. 1 findet man eine Übersicht über die durchschnittlichen Urinwerte für sämtliche Arbeiter in den Jahren 1952—1954. Der Kurve liegen die Harnproben zugrunde, welche entnommen wurden, wenn der betreffende Arbeiter seine Periode in gefährdender Arbeit beendete und zu nicht gefährdender Arbeit überging. An Hand der Untersuchungsergebnisse wurden technische Verbesserungen dort durchgeführt, wo die Exposition stärker war. Auf diese Weise konnte die Gefährdung vermindert werden, was die Kurve sehr schön zur Darstellung bringt.

Versuch einer verschärften Diagnostik

Die hochgradige Giftigkeit der organischen Quecksilberverbindungen für das ZNS ist ein bedeutsamer Unterschied gegenüber den anorganischen, eine Tatsache, welche im Schrifttum nicht genügend Beachtung gefunden hat (ein kritisches Exposé hierüber hat Swensson 1952 gegeben).

Es ist nicht zu bestreiten, daß das ZNS bei Vergiftungen mit organischen Quecksilberverbindungen speziell verwundbar ist und bei der Ausbildung der klinischen Erscheinungen durchaus im Vordergrund steht. Infolgedessen erschien es uns wichtig, in Erfahrung zu bringen, ob sich mit verschärfter Diagnostik Schädigungen des ZNS in einem sicher exponierten Material würden nachweisen lassen, wo rigorose Routinekontrollen keinen Anlaß zum Verdacht gegeben hatten. Es ist auch theoretisch in Frage gestellt worden, ob nicht Nervenschäden sogar bei einer derartigen Exposition zustande kommen könnten, welche zu gering ist, um überhaupt jemals zu feststellbaren Harnveränderungen zu führen („subliminale Dosen"). Wir gingen daher wie folgt vor. Sämtliche im Juli 1955 in der Fabrik (17 Personen), bei der Herstellung und im Laboratorium, angestellten Personen[1] wurden untersucht (Franke). Diese wurden nach etwa bestehenden Symptomen gefragt. Dabei wurde ganz besonders darauf geachtet, daß der Betreffende zuerst in großen Zügen über sein allgemeines subjektives Befinden berichten durfte, und erst dann — gleichsam nebenher, beim Aus- und Anziehen — fragte man nach speziellen Symptomen: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Sensationen seitens der Zunge, Lippen und Extremitäten, Schwindel, Zittern, Sehstörungen usw. Hierbei haben wir uns, soweit nur irgend möglich, vor sog. Suggestivfragen gehütet.

Dann wurde eine vollständige neurologische Untersuchung vorgenommen, die sich auf Hirnnerven einschließlich Augenhintergrund, Motilität, Koordination, Sensibilität, Muskelsinn und Reflexe erstreckte.

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung

Von den 17 Untersuchten erwiesen sich 13 als völlig normal. In 4 Fällen bestand Fingertremor. Alkoholmißbrauch ist sicher in 2 von diesen Fällen, wahrscheinlich in einem, und in dem 4. Fall war der Tremor schon bei der Anstellung im Jahre 1951 vorhanden. In keinem Falle wurden mithin bei der Untersuchung objektive Symptome konstatiert, welche sich auf organische Quecksilbervergiftung zurückführen ließen. Abgesehen von Hautschäden kamen solche auch während der Beobachtungszeit nicht vor.

[1] Hierdurch kamen 4 im Laboratorium angestellte Personen infolge von Ferien u. dgl. nicht zur Untersuchung. Diese hatten keinerlei beachtenswerte subjektive Beschwerden, objektive Befunde oder Harnveränderungen.

Elektrencephalographie

Wir waren in der Lage, 2 gesicherte Fälle von organischer Quecksilbervergiftung zu beobachten, welche in der Arbeit von Höök, Lundgren und Swensson (1954) ausführlich beschrieben sind. In beiden war das EEG einwandfrei pathologisch. Wir beschlossen daher, von diesem Untersuchungsverfahren bei sämtlichen Personen in unserem Material Gebrauch zu machen.

Die Untersuchungen fanden im EEG-Laboratorium des Södersjukhuset mit einheitlicher Technik statt, und sämtliche EEG wurden von demselben Untersucher, Dozent L. Kirstein, beurteilt, dem wir hiermit unseren Dank aussprechen.

Technik: Aufnahme durchweg bipolar. 21 Elektroden wurden verwendet (Montreol 10—20 Elektrodensystem). Gesamte Aufnahmezeit 30 min einschließlich Hyperventilation 3 min.

Kirstein faßt die Untersuchungsergebnisse folgendermaßen zusammen: Das EEG war bei 12 der untersuchten 17 Personen entweder normal oder in normalen Grenzen. In 5 Fällen war das EEG pathologisch, und zwar mit generalisierter unspezifischer Abnormität in 3 sowie Herdabnormität in 2 Fällen. Die generalisierte Abnormität wurde in einem Fall als sehr gering betrachtet (Fall 6), in einem anderen (Fall 4) als mäßigen Grades und in dem dritten (Fall 5) als ziemlich ausgesprochen. — Die Herdabnormität wurde in beiden Fällen in der linken Stirn-Schläfengegend registriert. In einem Fall war sie gering und unspezifisch (Fall 11), in dem anderen vom paroxysmalen Typ (Fall 12). Es darf als sehr unwahrscheinlich gelten, daß Quecksilber eine reine Herdabnormität wie in den beiden letzteren Fällen hervorrufen würde. Über die generalisierte Abnormität in den ersten 3 Fällen läßt sich nichts Sicheres sagen. Einer derartigen Abnormität begegnet man sowohl in einem „normalen" Material von klinisch gesunden Personen (10—15%) wie bei Patienten mit Hirnerkrankungen der verschiedensten Ätiologie.

Diskussion

Von den Richtlinien für die prophylaktische Kontrolle bei Arbeit mit Alkylquecksilberverbindungen ist bereits an anderer Stelle die Rede gewesen (Lundgren und Swensson 1948, 1953). Sowohl aus diesen früheren Untersuchungen wie aus der hier vorliegenden wird klar ersichtlich, daß Kontrolle der Quecksilberausscheidung im Harn zur Zeit für uns der beste Weg ist, der Gefährdung zu begegnen und die Sanierung an der Arbeitsstelle so zu leiten, daß man zu einer wirksamen Prophylaxe gelangt. Der Wert dieser prophylaktischen Kontrolle hängt selbstverständlich davon ab, wie oft man die Harnkontrollen vornehmen kann. Wie oft man sie vornehmen *soll*, ist andererseits von den Gefahren-

momenten bei der Arbeit abhängig. Abb. 1 läßt erkennen, daß man durch planmäßige Abwägung der Kontrollen den Ingenieuren die Notwendigkeit technischer Verbesserungen demonstrieren kann.

Bei der Durchführung einer prophylaktischen Kontrolle der vorstehend angedeuteten Art muß man mit einem Grenzwert der Quecksilberausscheidung arbeiten, oberhalb dessen Ausschluß von der Arbeit zu erfolgen hat. Die Festsetzung dieses Grenzwertes ist u. a. von den wenigen, genau beschriebenen Vergiftungsfällen mit Harnkontrollen abhängig, welche man in der einschlägigen Literatur findet. In dem von uns früher beobachteten Vergiftungsfall mit tödlichem Ausgang wurde eine Ausscheidung von ein paar hundert μg/l konstatiert, und in einem vorangehenden Fall war die Ausscheidung von derselben Größenordnung. Unsere Erfahrungen zeigen, daß bei 80—100 μg/l leichtere vorübergehende Vergiftungssymptome auftreten können. Ein „hygienischer Grenzwert" der Ausscheidung muß folglich wesentlich niedriger liegen. Ahlmark hat früher (1946) 10—15 μg/l als Grenzwert für das einzelne untersuchte Individuum vorgeschlagen. Vorliegendes Material und Ergebnisse anderer Untersuchungen (Lundgren-Swensson 1953) sprechen dafür, daß dieser Wert ohne Risiko überschritten werden könnte. In unseren Fällen hatte in den letzten Jahren eine Ausscheidung von 30—50 γ/l sofortigen Ausschluß von der gefährdenden Arbeit zur Folge. Beim Ausschluß bestanden niemals irgendwelche Zeichen einer Vergiftung und bei der Nachuntersuchung niemals Zeichen einer Schädigung.

Es erschien interessant, die Möglichkeiten einer Verfeinerung der Diagnose durch das EEG zu ermitteln. Die von Kirstein vorgenommene Beurteilung der 17 untersuchten Fälle spricht dagegen, daß durch Ausdehnung der Kontrolle auch auf das EEG etwas Wesentliches zu gewinnen wäre. Was die Fälle mit abnormem EEG betrifft, so meint Kirstein, die in zwei von ihnen festgestellte Herdabnormität („reine Herdabnormität") könne vernünftigerweise nicht das Resultat einer toxischen Schädigung sein. Die generelle abnorme Reaktion („generalisierte Abnormität"), welche in 3 Fällen bestand, war von der Art, wie sie auch in großen Reihenuntersuchungen an „Normalmaterial" so häufig wie in 10—15% der Fälle vorkommt. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, daß die in diesen 3 Fällen nachgewiesene Abnormität mit klinischen Symptomen verknüpft wäre oder daß es sich um den Effekt der Exposition für Alkylquecksilber handeln würde. Bei weiterem Nachforschen ergab sich, daß eine der betreffenden Personen gelegentlich eines Depressionszustandes mit Elektroschock behandelt worden war, dies bei der ersten Untersuchung aber verschwiegen hatte!

Für den begrenzten Wert des EEG bei der Diagnose spricht auch der Nachuntersuchungsbefund in dem von Herner beschriebenen Fall.

Fall 18. G. D. G. A., 43 Jahre. Seit 1945 gänzlich arbeitsunfähig. *Subjektiv:* Schwerinvalide infolge von Sprachstörung, Bewegungsunsicherheit in Armen und Händen, Schwierigkeiten beim Knöpfen u. dgl., ißt aber, ohne etwas zu verschütten, Gang unsicher, wackelnd. Keine Kopfschmerzen oder andere Schmerzen, keine Parästhesien. Sehvermögen perfekt. Gehör erscheint etwas herabgesetzt. Kann infolge der Bewegungsunsicherheit in den Händen und Gehstörung nicht arbeiten. — *Objektiv*: Durchaus klar und vernünftig, macht den Eindruck leichter Euphorie. Hirnnerven o. B. (Augenhintergrund auf beiden Seiten normal), Sehschärfe beiderseits 1 ohne Korrektion). Sprache s. u. Motilität und Koordination: Keine Paresen, Muskelatrophien oder Störungen der Muskel- und Hautreflexe. Babinski re. negativ, li. unsicher. Durchaus vorherrschend im Bewegungsschema ist eine ausgeprägte Ataxie vom cerebellaren Typ: dysmetrische Augenbewegungen, Dysarthrie, so daß die Sprache mitunter unverständlich wird, Gehstörungen mit drehenden, ungehemmten, schlecht abgemessenen Beinbewegungen, gleichsam stets balancierend. Zeigeversuche, speziell Knie-Ferse, unsicher mit ungehemmten Bewegungen. Adiadochokinese. Astereognosie. — Schriftprobe: Kann mit Mühe langsam seinen Namen schreiben, die einzelnen Buchstaben sind infolge mangelnder Koordination erheblich verzerrt. — Mithin voll ausgeprägtes cerebellarataktisches Syndrom. — *EEG:* In gewissen Perioden bis zur Dauer von 10—60 sec stetige, symmetrische α-Aktivität bei 9—10 c/sec von 20—30 μV, normalerweise durch Augenöffnen blockiert. — Während anderer, ebenso langer Perioden wurde jedoch eine ziemlich regelmäßige und symmetrische Aktivität bei 6,5—7 c/sec von 20—30 μV aus allen Regionen abgeleitet. Diese langsame Aktivität wurde auch durch Augenöffnen blockiert. Bei Hyperventilation keine abnorme Aktivität.

Das EEG wurde als normal betrachtet, die Perioden regelmäßiger langsamer Aktivität waren wahrscheinlich durch Schläfrigkeit verursacht.

Besonderes Interesse im Hinblick auf das EEG dürften ferner Fall 9, 10, 15 und 16 besitzen, und zwar infolge der hohen Harnwerte in gewissen Abschnitten der Beobachtungszeit. Das EEG war hier normal. Nachuntersuchung im November 1955 ergab wie zuvor normales EEG.

Die EEG-Untersuchungen in diesen Fällen haben also *keine* größeren Möglichkeiten geschaffen, Schäden im ZNS frühzeitig zu entdecken. Sie scheinen nicht einmal in Fällen mit ausgeprägten klinischen Erscheinungen irgendwelche wesentlichen Aufschlüsse zu geben.

Zusammenfassung

1. Es wird über die Ergebnisse einer Untersuchung in einer Fabrik zur Herstellung von Alkylquecksilberverbindungen für Beizung von Saatgut berichtet. Während einer Beobachtungszeit von bis 10 Jahren wurden jeden Monat Kontrolluntersuchungen vorgenommen, zu denen umfassende allgemeine und neurologische Untersuchung, Laboratoriumsuntersuchung (Hb., rotes und weißes Blutbild, Blutsenkung und Wassermann), Harnuntersuchung auf Eiweiß und Zucker sowie speziell Quecksilberbestimmung im Urin gehörten. Ein regelmäßiger Wechsel zwischen mehr und weniger gefährdender Arbeit wurde erstrebt, und höhere Ausscheidungswerte (in der Regel 30—50 γ/g l) veranlaßten sofortige Ver-

setzung. Während der Beobachtungszeit ließen sich trotz Quecksilberwerten von bis 100 γ im Liter Harn keinerlei Anzeichen einer organneurologischen Schädigung durch Alkylquecksilber nachweisen. Mit Rücksicht auf das oben über den Herstellungsprozeß Gesagte ist zu beachten, daß ein Teil der Ausscheidung durch metallisches Quecksilber bedingt gewesen sein kann.

2. Eine durch EEG ergänzte eingehende neurologische Untersuchung ergab keinerlei pathologische Befunde, welche auf die Exposition zurückzuführen wären. Es hat also den Anschein, als ob eine Kontrolle nach den hier erörterten Richtlinien eine gefährdende Exposition verhüten kann und als ob die EEG-Untersuchung keine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten bringt.

Literatur

Ahlmark, A.: Poisining by melkyl mercury compounds. Brit. J. Industr. Med. **5**, 117 (1948). — Herner, T.: Förgiftningar med organiska kvicksilverföreningar. Nord. Med. **26**, 833 (1945). — Höök, O., K. D. Lundgren u. Å. Swensson: On alkyl mercury poisoning. Acta med. scand. (Stockh.) **150**, 131 (1954). — Hunter, D.: (1) The diseases of occupations. London: English Universities Press. **1955**. — Hunter, D., R. R. Bomford and D. S. Russel: (2) Poisoning by methyl mercury compounds. Quart. J. Md. **33**, 193 (1940). Vgl. s. 1. — Hunter, D., and D. S. Russel: Focal cerebral and cerebellar atrophy in a human subject due to organic mercury compounds. J. Neurol. Neurosurg. a. Psychiatr. **17**, 235 (1954). — Johansson, A., u. H. Uhrnell: Determination of mercury in urine. Acta chem. scand. (Stockh.) **9**, 583 (1955). — Koelsch, F.: Gesundheitsschädigungen durch organische Quecksilberverbindungen. Arch. Gewerbepath. **8**, 113 (1937). — Lundgren, K. D., u. Å. Swensson: (1) Om alkylkvicksilverföreningar som orsak till yrkessjukdom. Nord. hyg. Tidskr. **1948**, 1. Vgl. s. 1 und 5. — (2) Occupational poisoning by alkyl mercury compounds. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **31**, 190 (1949. Vgl. s. 1. — (3) Yrkeshygienisk undersökning av riskmomenten vid betning av utsäde. Arbetarskyddet **1953**, Nr 7—9. Vgl. s. 5. — Sandberg, Lars: Persönliche Mitteilung 1956. — Swensson, Å: Investigations on the toxicity of some organic mercury compounds which are used as seed disinfectants. Acta med. scand. (Stockh.) **143**, 365 (1952). — Tejning, S.: Föredrag i Svenska föreningen för invärtes medicin 1951. Nicht veröffentlicht. — Timm, Fr.: Vergiftung an Mensch und Tier. Dtsch. gerichtl. Med. **73**, 18 (1931).

Dr. E. Franke und Dr. K. D. Lundgren, Stockholm 60 (Schweden), Karolinska Sjukhuset

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 203—212 (1956)

Aus der Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung, Berlin-Lichtenberg (Prof. Redetzky, Prof. Holstein)

Das Verhalten des Lungengewebes nach intratrachealer Injektion von Mangan-IV-Oxyd und Chrom-III-Oxyd

Von

W. Massmann und **K. Pilgrim**, Berlin

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. August 1956)

In einer vorhergehenden Arbeit konnten wir zeigen, daß es nach intratrachealer Injektion von V_2O_5 und NH_4VO_3 zu ausgedehnten Lungenödemen mit katarrhalisch-eitriger Pneumonie, eitriger Bronchitis mit Ulceration der Bronchialwände (s. Abb. 1), Peribronchitis, Periarteriitis und später nach Abklingen der akuten Erscheinungen zu subchronischer interstitieller Pneumonie kommen kann. Wir haben diese starken entzündungserregenden Eigenschaften der Vanadinverbindungen vor allem auf ihre gute Wasserlöslichkeit zurückgeführt, die auch durch die schnelle Elimination der Metalloxyde aus den Lungen zum Ausdruck kam [Massmann (1)]. Wir wurden in dieser Annahme bestärkt, weil intratracheal zugeführtes, sehr viel weniger lösliches Fe_2O_3 nur geringe Gewebswirkungen hervorruft und sich noch lange in den Lungen nachweisen läßt [Massmann (2)]. Es schien uns nun interessant festzustellen, wie sich andere Metalloxyde in dieser Hinsicht verhalten. Wir haben zu diesem Zweck in Wasser geschlämmte Feinstäube von MnO_2 und Cr_2O_3 intratracheal Ratten injiziert, die Reaktion des Lungengewebes histologisch untersucht und die Elimination chemisch bestimmt. Diese beiden Verbindungen sind noch schwerer wasserlöslich als Fe_2O_3, so daß die Reaktion noch geringer und die Elimination noch langsamer sein müßte, wenn die Wirkung überwiegend von der Löslichkeit abhängig ist. Die Kenntnis von der Wirkung dieser beiden Metalloxyde hat auch praktisches Interesse, da sowohl Schädigungen durch MnO_2 als auch durch Cr_2O_3 als Berufskrankheiten entschädigt werden. Das MnO_2 soll neben seiner zentralnervösen Wirkung eine chemische Pneumonie verursachen können; Cr_2O_3 wird als carcinogene Substanz angesehen. Worth und Schiller diskutieren das Auftreten von Bronchitiden nach Inhalation von Cr_2O_3-haltigen Stäuben. Trotz dieser klinischen Beobachtungen ist nur wenig Sicheres über die Reaktion des Lungengewebes auf diese Metalloxyde selbst bekannt, da sie selten in reiner Form auftreten. Es werden meist mehrere schädigende Faktoren mit der Luft gemeinsam inhaliert, so daß die Aussage, wieweit die einzelnen Teile

für sich pathogen sind, schwierig ist und nur experimentelle Untersuchungen zum Ziele führen.

Solche experimentellen Untersuchungen über die Gewebswirkung nach Inhalation des MnO_2 liegen von Lloyd Davies vor. Danach kommt dem MnO_2 eine spezifische Epithelschädigung und pneumonieauslösende Ursache zu. Mäuse waren nach Inhalation von MnO_2-Staub nicht empfindlicher gegen Pneumokokken und Streptokokken. Reploh stellte im Gegensatz dazu allerdings eine leichtere Anfälligkeit von Kaninchen und Mäusen nach Braunstein-Inhalation durch Pneumokokken fest.

Intratracheal wurde das Metalloxyd von Levana und Robachewsky Ratten injiziert. Es traten Lungenödeme, Hyperämien und Hämorrhagien auf. Ferner liegen intratracheale Inhalationsversuche mit MnO_2 von Lloyd Davies und Harding vor. Länger dauernde intratracheale oder intraperitoneale Versuche mit Cr_2O_3 sind uns nicht bekanntgeworden. Worth und Schiller beschrieben die Gewebsreaktion bis zu 30 Tagen im intraperitonealen Mäusetest und Phagocytoseversuche in vitro.

Methodik

Wir haben 4,5 mg MnO_2 und 3,5 mg Cr_2O_3 — beides p. a. — mit einer Korngröße unter 5 μ in 1,5 ml Aqua dest. suspendiert injiziert. Die Technik ist von Kettle und Hilton angegeben. Als Versuchstiere dienten Ratten zwischen 160 und 180 g Gewicht. Es wurden je 3 Tiere nach 2, 4, 8, 24, 48, 96 Std, 1, 2, 4 Wochen und dann im Abstand von 1 Monat bis zu 12 Monaten getötet. Zur histologischen Untersuchung der Lungen haben wir stets in ähnlicher Weise Stücke des linken Oberlappens entnommen, indem wir vom Hilus bis zur Basis den Oberlappen anschnitten. Waren in anderen Lungenabschnitten makroskopisch wesentliche Abweichungen vom Befund des linken Oberlappens festzustellen, wurden auch diese Teile geschnitten. Zwei weitere Tiere wurden zu den gleichen Terminen getötet und der Mn- und Cr-Gehalt dieser Lungen bestimmt.

Analysen. Zur Bestimmung des Mn haben wir die Organe mit HNO_3 in der Siedehitze zerstört, die Lösung bis auf 1—2 ml eingedampft, dann 3 ml H_2SO_4 zugegeben, und nochmals 30 min erhitzt, um das Mangan in Sulfat überzuführen. Die schwefelsäure Lösung wird eingedampft, mit einigen Tropfen HNO_3 aufgenommen; dann wird mit Ammoniumpersulfat und katalytischem Silberzusatz im Wasserbad erhitzt. Es bildet sich $KMnO_4$, das nach 8stündigem Stehen photometrisch gemessen wird. Meßbereich 0,03—10 mg.

Das Cr wurde so bestimmt, daß das organische Material zuerst im Muffelofen trocken verascht und dann durch $KClO_3$-/$KClO_4$-Schmelze oxydativ gelöst wurde. Wir haben das Metall dann colorimetrisch mit Diphenylcarbazid bestimmt. Meßbereich 0,1—15 mg Cr.

Ergebnisse

Histologische Untersuchungen. MnO_2. Bei den bis zu 24 Std getöteten Tieren finden sich mittelstarke, zunächst ödematöse, später bronchopneumonische Veränderungen, wobei die stärkste Infiltration in Umgebung der Körnchen auftritt. — Bis zum 4. Tag dehnt sich der Prozeß aus und nimmt an Intensität zu. Die Staubteile liegen auch jetzt noch zum größten Teil frei intraalveolär oder interstitiell, nur die kleineren Partikel werden phagocytiert. Gegenüber dem Befund des 1. Tages hat ihre Zahl abgenommen. Während zu diesem Zeitpunkt die Bron-

chitis nur mäßige Grade erreicht, gesellt sich jetzt eine eitrige Lymphangitis hinzu. — Von nun an nimmt die intraalveoläre Entzündung ab, und es entwickelt sich die für die Ratten typische chronische interstitielle Pneumonie. Diese ist ausgedehnter und hält länger an, als wir dies bei den Vorversuchen mit H_2O und 0,9%iger NaCl-Lösung gesehen haben. Die Bronchitis verstärkt sich, jedoch konnten wir zu diesem Zeitpunkt keine Hyperplasie der Bronchialepithelien sehen. Die Staub-

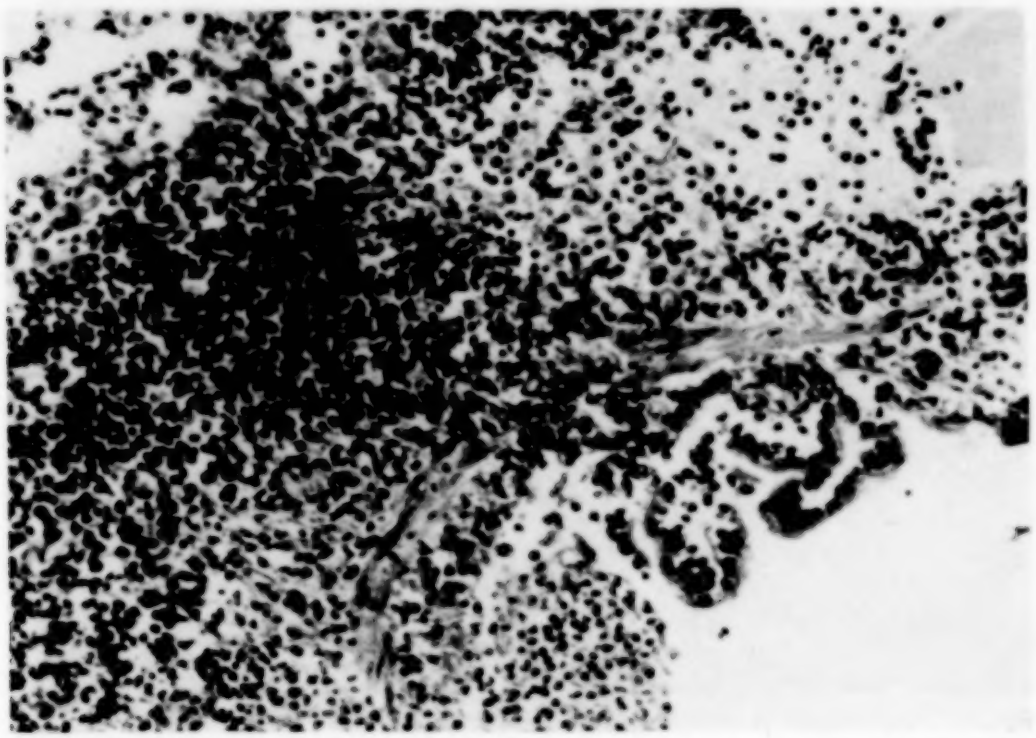


Abb. 1. Rattenlunge 8 Std nach intratrachealer Injektion von 0,5 mg V_2O_5, eitrige Bronchitis mit Wandzerstörung, H.-E. 320mal

teilchen nehmen an Zahl und anscheinend auch an Größe ab, sie liegen nach wie vor vorwiegend intraalveolär bei etwas verstärkter, aber im Vergleich zu anderen Metalloxyden geringerer Phagocytose der kleineren Körnchen. Vielleicht liegt die Ursache der geringeren Phagocytose in der Unregelmäßigkeit und unterschiedlichen Größe der Körnchen. Beide Beschaffenheiten kommen den anderen Metalloxydstäuben nicht in diesem Ausmaß zu. Nach 8 Tagen finden sich am stärksten sog. hydropische Zellen (Lloyd Davies und Harding), diese sind in geringerer Zahl auch schon früh zu erkennen (Abb. 3).

Vom 8. Tag an nimmt die interstitielle Reaktion wieder ab, und schon nach 4 Wochen finden wir nur noch einzelne granulierende interstitielle Herde mit wenig Material. Das umgebende Lungengewebe ist wiederhergestellt und normal aufgebaut. Bereits nach 8 Tagen lagen

einzelne Körnchen in dem peribronchialen Lymphpolster, aber es ließ sich nie ein gesetzmäßiger Abtransport erkennen. Die meisten der an Zahl mehr und mehr abnehmenden Körnchen bleiben am Ort der Einbringung liegen, wobei nur für einen Teil der Substanz eine Phagocytose nachgewiesen werden kann; es bilden sich einzelne „intraalveoläre Phagocytenpfröpfe" aus. Auch nach längerer Dauer werden immer wieder Körnchen in größeren Bronchien gefunden. Typische Fremdkörperriesenzellen wurden nicht beobachtet.

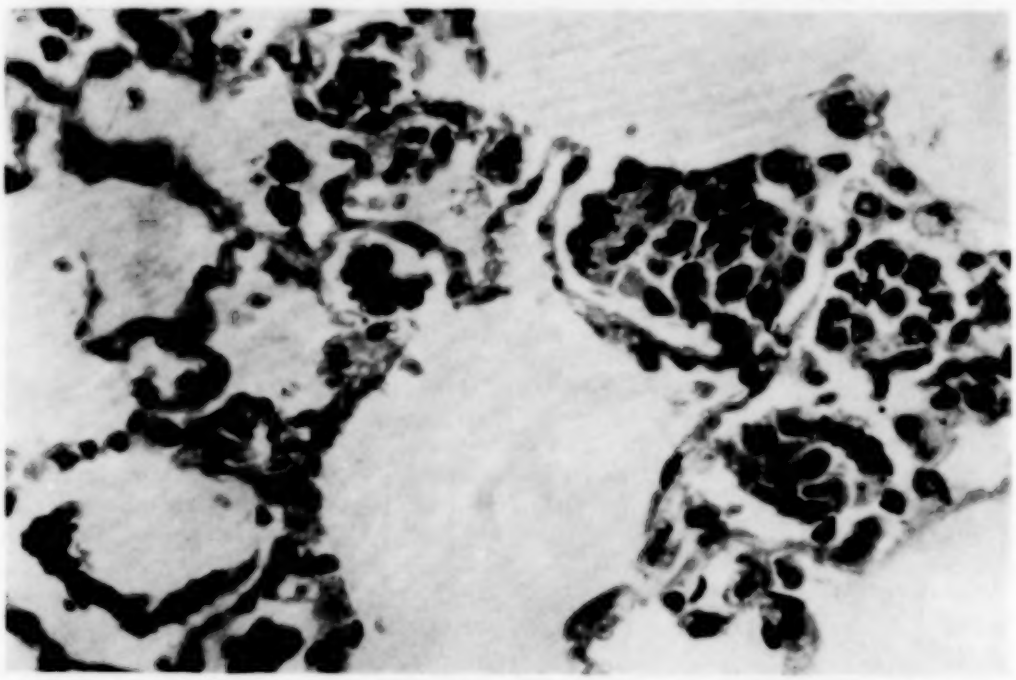


Abb. 2. Rattenlunge 4 Wochen nach intratrachealer Injektion von 3,5 mg Cr_2O_3, intraalveoläre Pfröpfe, die durch mit Staub beladene Phagocyten gebildet werden; Lungengerüst reaktionslos, H.-E. 600mal

Cr_2O_3. Im Frühstadium bis zu einem Tag erkennt man zwei etwas unterschiedliche Reaktionen. Einmal finden sich atelektatische Lungenbezirke mit Verdickung der Interstitien um Fremdkörperansammlungen herum, die anderen Lungenbezirke lassen ein sog. entzündliches Ödem erkennen, das am zellreichsten in der Umgebung der eingebrachten Staubteilchen anzutreffen ist. Eine Phagocytose findet sich nicht; einzelne Körnchen liegen schon frei im Interstitium. Daneben stellt sich eine heftige Lymphangitis dar und intrabronchial finden sich große Eiterpfröpfe mit Einschluß gröberer Körnchen, während die kleineren Körnchen mehr in der Lungenperipherie anzutreffen sind. Die Infiltration der Eiterzellen nimmt bis zum 4. Tage zu, und es ist jetzt eine deutliche Phagocytose der kleineren Staubteilchen zu erkennen, während die größeren Partikel bzw. die Zusammenballungen (auch in späteren Stadien) isoliert liegen.

Nach 8 Tagen ist die eitrige Entzündung zurückgegangen; es findet sich jetzt eine herdförmige, mäßig starke, granulierende, vorwiegend interstitielle Pneumonie unter Einschluß der Fremdkörper, wobei etwa gleiche Teile intracellulär und extracellulär anzutreffen sind, aber stets liegen die größeren Partikel frei. Auch nach 14 Tagen ist der Befund ähnlich. Man erkennt nun in einzelnen Alveolen dichtstehende, mit phagocytiertem Staub beladene Zellen, die pfropfartig die Lichtung

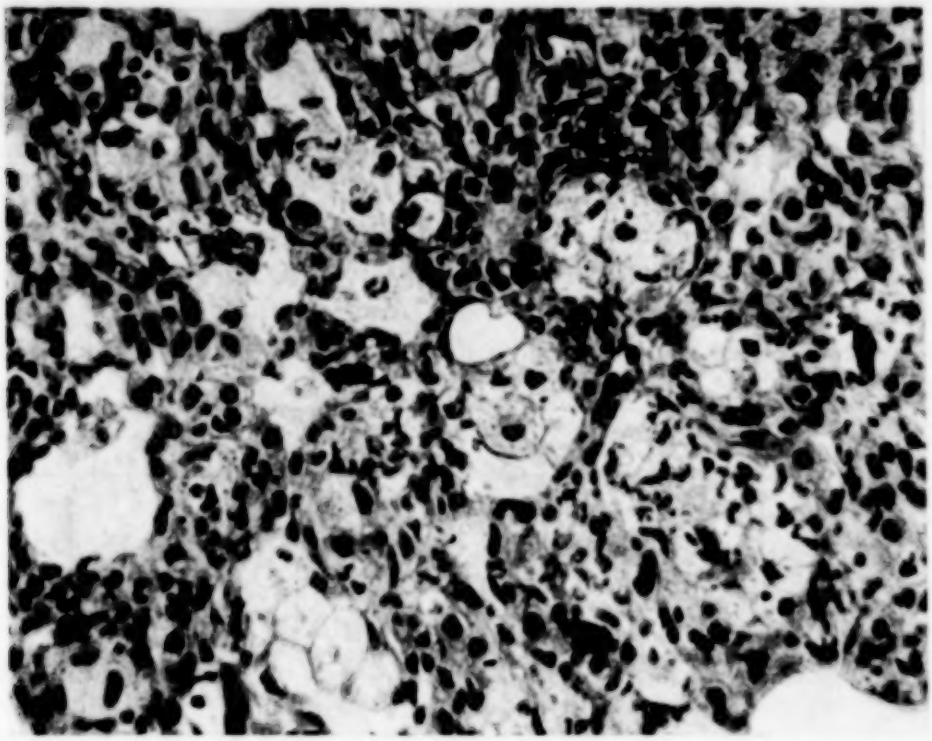


Abb. 3. Rattenlunge 14 Tage nach intratrachealer Injektion von 4,5 mg MnO_2, Granulombezirk mit typischen ungleichmäßig großen MnO_2 Partikeln. Vacuolig degenerierte Alveolarepithelien im Sinne der „hydropic cells" Lloyd Davies's. H.-E. 600mal

ausfüllen ohne besondere umgebende Reaktion (Staubpfröpfe). Daneben erfolgt ein Abtransport im Interstitium bis in die Lymphbahnen der größeren Bronchien. Stellenweise erweckt der Befund den Eindruck, als würden sich Phagocyten aus dem Interstitium auch in das Alveolenlumen abstoßen. Immer wieder fallen einzelne freie bzw. phagocytierte Körnchen in den Lichtungen der größeren Bronchien auf. Sogenannte Staubpfröpfe sind noch bis zu 4 Monaten zu beobachten, nehmen aber an Zahl ab. Die interstitiell liegenden Teilchen sind vorwiegend peribronchial im Lymphgewebe zu finden. Makroskopisch fällt noch immer eine geringe Grünfärbung der dorsalen unteren Lungenpartien auf.

Erstmalig nach 4 Monaten trifft man einzelne mit Chromoxyd beladene Phagocyten in den paratrachealen Lymphknoten an. Diesen

Befund erhoben wir nur noch einmal bei einem nach 7 Monaten getöteten Tier. Einen Abtransport in die größeren retothelialen Organe konnten wir histologisch nicht feststellen. Nach 12 Monaten war makroskopisch eine Grünfärbung der Lungen nicht mehr zu erkennen, es fanden sich jedoch mikroskopisch noch immer einzelne peribronchiale bzw. perivasculäre Fremdkörper in den zentralen Lungenabschnitten. Eine entzündliche Reaktion auf diese Fremdkörper war nicht mehr feststellbar, dagegen zeigten auch in dieser Versuchsreihe einzelne Tiere zum Teil eitrige, zum Teil schaumzellige Pneumonien und chronische Bronchitiden mit z. T. deutlicher Bronchialepithel-Hyperplasie, die bis zur Ausbildung von Adenomen geht. Eine Ausbildung von typischen Fremdkörperriesenzellen konnten wir in keinem Fall mit Sicherheit feststellen.

Chemische Untersuchungen. Der Gehalt der Lungen an Metalloxyden ist in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1. *Gehalt der Lungen an MnO_2 (in Milligramm) zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion von 4,5 mg*

5 min (Kontrolle)	24 Std	7 Tage	14 Tage	28 Tage	2 Monate	3 Monate	4 Monate	5 Monate
4,4	3,8	1,4	0,4	0,2	0,03	0,03	0	0
4,3	3,6	1,7	0,5	0,1	0,06	0,04	0	0
4,4	3,5	1,7		0,1				
4,4	4,0	1,3						

Tabelle 2. *Gehalt der Lungen an Cr_2O_3 (in Milligramm) zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion von 3,5 mg*

5 min (Kontrolle)	24 Std	7 Tage	14 Tage	28 Tage	2 Monate	3 Monate	4 Monate	5 Monate	7 Monate	9 Monate	12 Monate
3,3	2,6	2,0	2,6	2,8	2,0	1,1	1,5	1,3	0,7	0,9	0,8
3,5	2,8	3,0	3,1	1,9	2,4	1,1	1,3	1,8	2,0	1,4	1,6
3,5	2,4	2,8	3,1			2,0					
3,2	1,8	2,6	2,4								

Diskussion

Bei der Beurteilung der Lungenschnitte von Ratten muß man, was manchmal nicht leicht ist, die Gewebsreaktion, die durch den eingebrachten Staub hervorgerufen wird, von anderen abgelaufenen meist älteren Prozessen trennen. Wir werden also nur auf solche Veränderungen einzugehen haben, die mit einiger Sicherheit auf die Instillation der Stäube zurückgeführt werden können und die wir für typisch ansehen müssen. Weiterhin sind sorgfältig die Gewebsreaktionen abzutrennen, die durch die Manipulation und das Lösemittel allein

hervorgerufen werden, also als unspezifische Reizung aufzufassen sind. Aus diesem Grunde haben wir zunächst zu klären versucht, inwieweit es richtig ist, die frischen inflammatorischen Veränderungen als spezifisch-chemisch bedingt anzusehen, wie es z. B. von SHEPERS nach intratrachealen Injektionen anderer schwerlöslicher Metall- und Metalloxydstäube angegeben wird, oder diese als unspezifische Reizantwort des Gewebes zu betrachten. Wir fanden nämlich bei Ratten, denen wir intratracheal 1,5 ml Aqua dest., 1,5 ml 0,9%ige oder 1,2%ige NaCl-Lösung injizierten, in den ersten Stunden und Tagen ähnliche Veränderungen wie nach der Injektion von Metalloxydstäuben. Auch die chemisch indifferenten Kunststoffstäube [MASSMANN (3), MASSMANN und PILGRIM] zeigten anfangs die gleichen Verhältnisse. Die entzündlichen Veränderungen hielten jedoch bei intratrachealen Injektionen unlöslicher Stäube länger an als bei Injektionen von H_2O- oder NaCl-Lösung. Dies scheint uns jedoch mehr physikalisch als chemisch bedingt zu sein, da bei den chemisch verschiedenen Verbindungen (Metalloxyde, Kunststoffe) die Gewebsreaktionen ähnlich ablaufen. Wir sehen zumindest keine Möglichkeit, die chemischen Einflüsse von den mechanischen zu trennen. Die Unterschiede in der Länge der Reaktionen ergaben keine sichere Abhängigkeit zu den einzelnen Verbindungen. Da wir aber spezifische Gewebsreaktionen nach MnO_2-, Cr_2O_3- und Fe_2O_3-Stäuben nicht sahen, möchten wir den Begriff der chemischen Pneumonie[1] für die unter unseren Bedingungen gewonnenen Ergebnisse für unlösliche Metalloxydstäube ablehnen oder zumindest stark einschränken. Wir wollen jedoch das Vorkommen einer chemischen Pneumonie in unserem Sinne durch Metalloxydstäube grundsätzlich nicht bezweifeln, diese aber auf wasserlösliche Verbindungen beschränken denn bei intratrachealen Injektionen von V_2O_5 sahen wir z. B. starke nekrotisierend-entzündliche Veränderungen, die man als solche auffassen muß. Wir können uns daher den Auffassungen von LLOYD DAVIES und HARDING für MnO_2 in diesem Punkt nicht anschließen. Auch ließ sich eine Pneumoniehäufigkeit bei unseren Tieren nach Abklingen der akuten Erscheinungen nicht beobachten. Wir müssen dabei aber eine direkte Übertragung auf menschliche Verhältnisse ablehnen, da die Pneumonien bei den einzelnen Tierarten verschieden verlaufen. Die von LLOYD DAVIES und auch von uns beobachteten interstitiellen Pneumonien lassen sich für die Beantwortung dieser Frage nicht heranziehen, weil eine solche interstitielle Pneumonie die übliche Antwort der Ratten-

[1] Wir verstehen hierunter die durch chemische Verbindungen direkt ausgelöste, nach Exposition akut auftretende entzündliche Reaktion des Lungengewebes, die erheblich stärker ist als eine nach „indifferentem" Reiz, z. B. H_2O. Es wird die erhöhte Pneumonieanfälligkeit nach längerer Exposition (s. PERRY) davon abgetrennt.

lunge auf alle möglichen Stoffe sein kann, ja selbst bei unbehandelten Tieren gelegentlich beobachtet wird. (Dazu sei hier bemerkt, daß nach Farris die Pneumonie die häufigste Todesursache bei über 1 Jahr alten Ratten ist.) Damit halten wir es auch für unwahrscheinlich, daß unlösliche Stäube beim Menschen nach Inhalation chemische Bronchitiden hervorrufen können. Auch dies scheint entweder ein mechanischer Effekt zu sein oder eine durch Begleitstoffe hervorgerufene oder gebahnte Wirkung. Wir glauben weiterhin, daß die Hyperplasien der Bronchialepithelien bei alten, unbehandelten Ratten genau so häufig sind wie bei behandelten, die lange im Experiment waren. Sicher sind diese Befunde Folgen unspezifischer Bronchopneumonien.

Die *Elimination* der Substanzen war offensichtlich nicht abhängig von ihrer Wasserlöslichkeit. Nach den chemischen Analysen wurden — trotz ihrer unterschiedlichen Löslichkeit — MnO_2 und V_2O_2 etwa gleich schnell eliminiert. Cr_2O_3 und Fe_2O_3 ließen sich aber trotz ähnlicher Löslichkeit wie MnO_2 bis zum Versuchsende in den Lungen nachweisen. Um über die Art der Resorption und der Phagocytose ein richtiges Bild zu haben, seien hier die entsprechenden histologischen Befunde von Fe_2O_3, V_2O_5, MnO_2 und Cr_2O_3 vergleichsweise betrachtet.

Fe_2O_3. Die Substanz stellt sich im Mikroskop meist als schwarze, unregelmäßige Körnchen dar, die ungleichmäßig verteilt sind und keine konstante Berliner-Blau-Reaktion ergeben. Es findet sich eine Phagocytose der Körnchen. Anscheinend erfolgt auch ein Abtransport in die periarteriellen und peribronchialen Lymphwege, jedoch ergibt sich dann bei allen Körnchen eine Eisenreaktion, so daß eine Unterscheidung der früher abgelagerten Hämosiderinsubstanzen und des eingebrachten Fe_2O_3 nicht mehr möglich ist. Größere Körnchen finden sich in den ableitenden Lymphwegen nicht, anscheinend werden sie resorbiert und wohl auch zum Teil expektoriert, worauf mehrfach Körnchen bzw. eisenbeladene Phagocyten im Bronchiallumen deuten.

MnO_2. Hier stellten wir nach 24 Std nur eine geringe Phagocytose der Körnchen fest, auch nach 4 Tagen waren noch reichlich freie Körnchen erkennbar. Die Phagocyten finden sich im späteren Stadium fast ausschließlich interstitiell. Ein sicherer weiterer Abtransport konnte nicht festgestellt werden, man hatte den Eindruck, daß sich die Körnchen entweder unter Verkleinerung auflösen oder daß sie per vias naturales abgehustet werden.

V_2O_5. Die Beurteilung über den Verbleib der V_2O_5-Substanzen ist stark erschwert, da sich diese Fremdkörper nur in wenigen Fällen länger als 2 Tage sicher nachweisen ließen. In diesen wenigen Fällen gelang dies auch nur während der ersten Woche, vom 7. Tage an waren freie bzw. phagocytierte Körnchen nicht mehr auffindbar. Zwar lagen in den ersten Tagen einzelne phagocytierte Teilchen im Interstitium,

doch konnte ein sicherer lymphogener Abtransport nicht nachgewiesen werden. Bei der guten Wasserlöslichkeit der Verbindung ist eine hämatogene Resorption wahrscheinlich.

Cr_2O_3. Am besten gelang die Darstellung des Cr_2O_3, das sich schon makroskopisch erkennbar über längere Zeit in den Lungen hielt. Hier waren zwar die reaktiven Veränderungen nicht die stärksten, doch konnte bei einem Tier schon nach 4 Monaten abtransportiertes Chromoxyd in einem paratrachealen Lymphknoten innerhalb von Phagocyten gefunden werden. Das meiste des Chromoxydmaterials jedoch blieb als sog. Staubpfröpfe intraalveolär liegen und wird anscheinend im Laufe der Zeit in geringerem Grade expektoriert.

Eine allgemeine Vergiftung durch inhalierte Stäube wäre also beim MnO_2 und V_2O_5 prinzipiell möglich. Cr_2O_3 wird zu langsam eliminiert, um zu allgemein toxischen Erscheinungen Anlaß geben zu können. Die von Mancuso und Hueper sowie Kahlau angenommene Erklärung dafür, daß durch die lange Einwirkungszeit dreiwertiger unlöslicher Chromverbindungen im Gewebe ein Krebs entstehen kann, halten wir, was die Einwirkungszeit betrifft, für möglich. Wir selbst konnten zwar keine Malignome beobachten, enthalten uns aber jeder Stellungnahme, da unsere Versuche ihres Umfanges und ihrer Länge nach dafür nicht geeignet erscheinen.

Zusammenfassung

Ratten wurde feinstvermahlenes MnO_2 und Cr_2O_3 injiziert, die Reaktion des Lungengewebes bis zu 12 Monaten histologisch untersucht und die Ergebnisse mit denen verglichen, die nach Injektion von Fe_2O_3 und V_2O_3 erhalten wurden. Danach verursachen die drei schwerlöslichen Metalloxydstäube, nämlich Fe_2O_3, MnO_2 und Cr_2O_3 etwa gleich starke, akut entzündliche Reaktionen, die sich aber nicht wesentlich von denen unterscheiden, die man nach intratrachealer Injektion von H_2O und NaCl-Lösung beobachten kann. Der Ablauf der Entzündung war jedoch protrahierter und entsprach etwa dem anderer chemisch inerter Stäube. Wir glauben daher, daß unlösliche Metalloxydstäube keine chemisch „spezifischen" Gewebsreaktionen verursachen. Insbesondere wird hierbei das Auftreten einer „chemischen Pneumonie", die schärfer definiert wird, abgelehnt. Die starken, entzündlichen Reaktionen im Sinne einer solchen chemischen Pneumonie, wie sie durch V_2O_5 ausgelöst werden, sind danach auf die gute Wasserlöslichkeit zurückzuführen.

Die Elimination dagegen scheint unabhängig von der Wasserlöslichkeit zu sein. Während V_2O_5 und MnO_2 etwa gleich schnell (nach 4 Monaten) im Lungengewebe nicht mehr nachweisbar sind, werden Fe_2O_3 und Cr_2O_3 nur langsam eliminiert und bleiben teilweise bis zum Versuchsende in der Lunge liegen.

Literatur

Kahlau, G.: Der Lungenkrebs. Erg. Path. **37**, 258 (1954). — Kettle, E. H., and R. Hilton: The technique of experimental pneumoconiosis. Lancet **1952 I**, 1190. — Levena, E. N., u. E. G. Robachewsky: Veränderungen im Lungengewebe nach intratrachealer Injektion von Manganoxyden. Hyg. u. Sanitätsw. **1955**, 25. — Lloyd-Davies, T. A., and H. E. Harding: Further clincial and experimental observations. Brit. J. Industr. Med. **6**, 82 (1949). — Mancuso, T. F., and W. C. Hueper: Occupational cancer and other health hazards in a chromat plant. I Lung cancers in chromats workers. Industr. Med. Chicago **20**, 358 (1951). — Massmann, W.: (1) Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung von Vanadinverbindungen. Arch. Toxikol. **16** (1956). — (2) Tierexperimentelle Untersuchungen über die toxikologische Wirkung von Rauchen, die beim Schweißen mit kalkbasischen Elektroden entstehen. Arch. Gewerbepath. **14**, 291 (1956). — (3) Untersuchungen über die biologische Wirkung des Polyacrylnitrils. Z. exper. Med. **127**, 409 (1956). — Massmann, W., u. K. Pilgrim: Über die Wirkung von Polyamidstäuben auf Ratten nach intratrachealer und peroraler Zufuhr. Arch. Gewerbepath. **15**, 110 (1956). — Perry, K. M. A.: Pulmonary disease in relation to metallic oxides. Lancet **1955 II**, 463. — Reploh, H.: Untersuchungen über Lungenveränderungen nach Manganstaubinhalation. Reichsarb.bl. **19** (N.F.) III, 144 (1939). — Shepers, G. W. H.: The biological action of particulate cobalt metal. Arch. Industr. Health **12**, 127 (1955). — The biological action of cobaltic oxide. Arch. Industr. Health **12**, 124 (1955). — The biological action of tantalum oxide. Arch. Industr. Health **12**, 121 (1955). — Worth, G., u. E. Schiller: Gesundheitsschädigungen durch Chrom und seine Verbindungen. Arch. Gewerbepath. **13**, 673 (1955).

Dr. W. Massmann, Berlin-Charlottenburg 9, Spandauerdamm 130
Medizinische Poliklinik der Freien Universität

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den Periodica Medica), Band-, Seiten- und Jahreszahl (Wochenschriften nur Jahres- und Seitenzahl). Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereit zu halten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Spiegel der Arznei

Ursprung, Geschichte und Idee der Heilmittelkunde. Von **Hans Haas,** Professor der Pharmakologie, Leiter des pharmakologischen Laboratoriums der Knoll A.G., Ludwigshafen a. Rh. VIII, 256 Seiten Gr.-8°. 1956. Ganzleinen DM 19.80

Inhaltsverzeichnis: Einleitung. — Theorie und Praxis. — Die Empirie und die Therapie. — Die Fremdkörpertheorie und die Therapie. — Die Magie und die Therapie. — Die Humoralpathologie und die Therapie. — Die Solidarpathologie und die Therapie. — Der Vitalismus und die Therapie. — Die Heilkraft der Natur und die Therapie. — D. S. Dreimal täglich. — Das Experiment und die Therapie. — Die Mathematik und die Therapie. — Die Chemie und die Therapie. — Die Heilpflanzen und die Therapie. — Die Gifte und die Therapie. — Wunden, Schmerz und Therapie. — Die Arzneimittelnebenwirkungen und die Therapie. — Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.

Die Geschichte der Arzneimittelwissenschaft ist erfüllt von Ereignissen, neuen Entdeckungen und Erfindungen, ebenso steckt sie voller Ideen, Theorien und Probleme. Sie ist Ereignisgeschichte und zugleich Geistesgeschichte, da überall engste Zusammenhänge mit der allgemeinen Kulturentwicklung mit den jeweils herrschenden Zeitströmungen und Weltanschauungen und der Geschichte der Grundwissenschaften nachweisbar sind. Auch die Therapie empfängt zu allen Zeiten von bestimmten philosophischen, biologischen und pathologischen Grundanschauungen und Erkenntnissen Anregungen, die das praktische Handeln am Krankenbett wandeln und formen; es zeigen sich im Gang der wissenschaftlichen Erfahrung immer wieder, geboren aus einer Idee, überzeitliche Abläufe, aus denen das Übereinstimmende und Trennende zwischen Altem und Neuem offenbar wird. Eine Betrachtung des geschichtlichen Werdens ist infolgedessen recht geeignet, in den Geist und in die praktischen Aufgaben der Heilmittelkunde einzuführen und den Blick für die treibenden Kräfte der wissenschaftlichen Entwicklung zu schärfen. Zumal bei der Behandlung mit Arzneien kann aus der jeweiligen Einschätzung und Wertung der einzelnen Therapeutika sowie aus dem Umfang ihres Einsatzes mit untrüglicher Sicherheit abgelesen werden, wie der Stand der medizinischen Forschung und der Gesamtentwicklung der Medizin und wie die Ordnung des medizinischen Denkens waren und sind.

Das Buch bemüht sich, diese Fragestellungen, ohne größere Anforderungen an die Vorkenntnisse des Lesers zu stellen, in einer dem heutigen Stand der Forschung angemessenen und doch allgemein verständlichen Weise zu schildern und in der Geschichte den Schlüssel zum Verständnis der Gegenwart zu finden. Diese Gesichtspunkte bestimmen die Disposition der Monographie, die sich zum Ziele setzt, die Entstehungsgeschichte der großen allgemeinen Probleme auf dem Gebiete der Arzneimittelforschung aufzuzeigen und das Zufällige und Zeitbedingte von dem dauernd Gültigen zu scheiden.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany